

*Cuatro estafilococos dorados resistentes a la meticilina envueltos por un glóbulo blanco humano
Imagen: Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos*

Resistencia a los antimicrobianos: investigar la dimensión ambiental

¿Qué es la resistencia a los antimicrobianos?

La Organización Mundial de la Salud advierte de que podríamos estar a las puertas de una era posantibióticos en la que infecciones bacterianas que antes se trataban con facilidad podrían llevar a la muerte y en la que ya no será posible llevar a cabo intervenciones médicas rutinarias que conllevan un tratamiento antibiótico preventivo, como los implantes de sustitución osteoarticular y la quimioterapia¹. El informe O'Neill de 2014, encargado por el Gobierno británico, considera que las infecciones resistentes a los antimicrobianos pueden convertirse en la principal causa de muerte en el mundo de aquí a 2050².

Los antibióticos se usan en todo el mundo para tratar y prevenir infecciones bacterianas en los seres humanos, los animales e incluso las plantas. También se han utilizado con profusión como promotores del crecimiento con vistas a aumentar la producción de carne, si bien

la Unión Europea prohibió esta práctica en 2006^{3,4}. Pese a que el uso inapropiado de los antibióticos en las prácticas médicas y agrícolas se ha vinculado con el incremento de la resistencia, se ha prestado relativamente poca atención al papel del entorno natural en el surgimiento y la propagación de la resistencia.

La resistencia a los antimicrobianos puede ser intrínseca o adquirida. La resistencia adquirida aparece por medio de una mutación del ADN de las bacterias o de la adquisición de genes de resistencia mediante una transferencia genética horizontal, en la que el ADN de una bacteria pasa a otra. La resistencia adquirida, que hace que los tratamientos contra las infecciones en entornos clínicos y veterinarios resulten ineficaces, constituye en este momento motivo de preocupación.

Existen muchos antibióticos naturales, como la penicilina original hallada en el moho del pan; muchos otros se sintetizan o modifican químicamente a partir de antibióticos naturales para mejorar su



actividad y estabilidad⁵. Los antibióticos son un subconjunto de antimicrobianos —sustancias que destruyen los microorganismos o inhiben su crecimiento—. Ambos términos suelen emplearse indistintamente.

Siempre se produce una competencia entre los microorganismos, que generan moléculas antibióticas para impedir que otros prosperen. A fin de sobrevivir, las bacterias han desarrollado mecanismos que les permiten resistir el ataque de los antibióticos. Los estudios indican que la resistencia a los antibióticos, incluso a algunos que se emplean en la medicina moderna, existe desde hace millones de años, lo que sugiere que se trata de un fenómeno natural, antiguo y arraigado en el genoma común de los microbios⁶.

Al margen de la intervención humana, la selección para la resistencia ya se produce de manera natural en las poblaciones microbianas presentes en el suelo, el agua y otros hábitats. No obstante, el uso de cientos de miles de toneladas de antibióticos al año y la consiguiente liberación de residuos antibióticos en el medio natural da pie a un cambio radical en la magnitud de las presiones conducentes a una selección que incrementa el número de bacterias resistentes a los antibióticos⁷. Tras su consumo, la mayoría de los fármacos antibióticos se excretan sin metabolizar junto a las bacterias resistentes. Llegan, a través de los sistemas de alcantarillado o de forma más directa, al agua y la tierra, donde se mezclan con bacterias ambientales en presencia de otros contaminantes que pueden ejercer una presión adicional, directa o indirecta, en favor de la selección para la resistencia a los antibióticos. La medida en que el medio ambiente contribuye a este problema todavía es objeto de una investigación intensa, pero las respuestas dependerán en parte del grado de contaminación ambiental y del tiempo que los residuos antimicrobianos persistan en una forma activa.

Las bacterias presentes de manera natural en el agua y el suelo poseen una enorme diversidad de genes de resistencia. Las investigaciones han concluido que patógenos anteriormente vulnerables son capaces de adquirir genes de resistencia de las bacterias ambientales⁸⁻¹¹. El fundamento genético de la resistencia antibiótica de las bacterias y el modo en que la resistencia puede propagarse entre las bacterias ambientales y clínicas despiertan en este momento un gran interés¹¹⁻¹³.

La exposición humana a las bacterias ambientales y a genes de resistencia antibiótica puede tener lugar a través del agua potable, el consumo de alimentos o el contacto directo con el medio natural. Otra cuestión que se plantea es en qué medida las bacterias resistentes se transmiten a través de la cadena alimentaria o por contacto directo



¿Qué es un antimicrobiano?

Toda sustancia de origen natural, semisintético o sintético que elimina microorganismos como las bacterias, los virus, los protozoos y los hongos o inhibe su crecimiento. Las sustancias antimicrobianas se utilizan en la forma de medicamentos —antibióticos, antirretrovíricos y antifúngicos— o de productos químicos —antisépticos, desinfectantes y esterilizantes—.

¿Qué es un antibiótico?

Una sustancia antimicrobiana producida de manera natural por bacterias u hongos capaz de destruir a otros microorganismos o inhibir su crecimiento. El ser humano utiliza numerosos tipos de antibióticos como medicamentos para prevenir y tratar infecciones originadas por bacterias patógenas, hongos y ciertos parásitos. La mayoría de los antibióticos se usan principalmente para combatir las bacterias.

Dado que los antibióticos son un tipo de antimicrobiano, ambos términos suelen emplearse indistintamente.

¿Qué es la resistencia a los antimicrobianos?

La resistencia a los antimicrobianos se da cuando un microorganismo evoluciona para resistir la acción de un agente antimicrobiano y reproducirse en su presencia. En el mundo mueren alrededor de 700.000 personas al año a causa de infecciones resistentes, debido a que los fármacos antimicrobianos han perdido eficacia frente a los patógenos resistentes.

¿Qué es la selección para la resistencia?

La selección natural es un mecanismo que favorece la adaptación de los organismos para sobrevivir en su entorno, prosperar y reproducirse. En el contexto de la resistencia a los antimicrobianos, las sustancias antimicrobianas ejercen una presión selectiva sobre los microbios que alienta la evolución de la resistencia. Aquellos capaces de resistir los efectos de los antimicrobianos sobreviven y se reproducen, mientras que los vulnerables, o bien mueren, o bien ven inhibido su crecimiento. El uso excesivo e inadecuado de los antibióticos propicia la selección para la resistencia a los antibióticos de las bacterias.

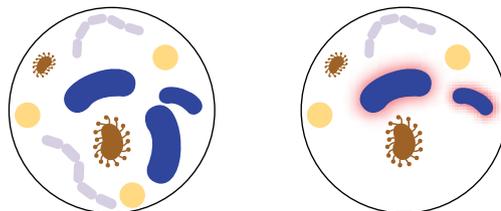
con el medio ambiente. Por ejemplo, los estudios demostraron que, incluso con un nivel de inversión elevado en el tratamiento de las aguas residuales, en las aguas de recreo de las costas del Reino Unido se producen cada año unos 6 millones de exposiciones a un tipo de *Escherichia coli* resistente a los antibióticos¹⁴. También se han documentado ampliamente casos de evolución de bacterias resistentes a los antibióticos presentes en animales destinados al consumo, con la consiguiente propagación al ser humano¹⁵.

Antibióticos, coselectores y bacterias resistentes presentes en el medio natural

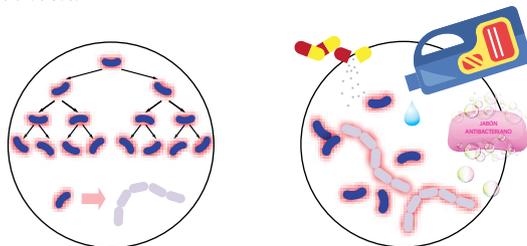
La liberación en el medio natural de antibióticos y otros compuestos antimicrobianos, como los desinfectantes y los metales pesados, puede favorecer la evolución de las bacterias resistentes. Esos compuestos se encuentran en las aguas y el suelo en concentraciones muy diversas, en función de la fuente y su comportamiento en términos de tasa de degradación y adsorción a sólidos^{16, 17}. Las aguas residuales municipales contienen una variedad enorme de contaminantes: productos farmacéuticos y de higiene personal procedentes de los hogares; residuos hospitalarios con concentraciones elevadas de antibióticos y desinfectantes; y compuestos de la actividad industrial, entre otros los metales pesados. Algunos centros de producción farmacéutica descargan cantidades ingentes de antibióticos directamente en el medio ambiente, lo que propicia concentraciones que igualan o superan los niveles empleados para tratar las infecciones en los seres humanos^{18, 19}. El elevado nivel de resistencia que se observa en los alrededores de las zonas de descarga demuestra sin lugar a dudas que la selección para la resistencia a los antibióticos tiene lugar en entornos contaminados²⁰. No obstante, las concentraciones de antibióticos en la mayoría de los efluentes, las aguas superficiales y los suelos podrían ser 1.000 veces inferiores a los niveles que se emplean en los desechos clínicos y los efluentes industriales brutos¹⁶. Es la contaminación en bajas concentraciones la que revierte especial importancia: es demasiado baja para resultar letal para las bacterias expuestas, pero suficiente para impulsar la selección para la resistencia²¹. Se plantea la duda de cuál es el umbral a partir del cual los antibióticos carecen de efecto selectivo en las comunidades microbianas. Cuando la concentración de antibióticos es baja, probablemente la adquisición de resistencia dependa en mayor medida de la transferencia de genes de otras bacterias, lo que se denomina transferencia genética horizontal. Así pues, resulta poco probable que los estudios de especies únicas de bacterias sobre placas de agar propicien hallazgos significativos acerca del desarrollo de la resistencia en las comunidades microbianas complejas presentes en el medio natural.

Los niveles de concentración en las aguas de los ríos dependen de si existen instalaciones de tratamiento de las aguas residuales y de si las poblaciones a las que prestan servicio utilizan antibióticos. Por lo general, las plantas de tratamiento se conciben para eliminar contaminantes convencionales como los nutrientes, la materia orgánica, los sólidos en suspensión y, en cierta medida, los patógenos, pero no los antibióticos²². Los residuos agrícolas, entre otros el estiércol de los animales, también pueden contener concentraciones

Selección natural y resistencia a los antibióticos



En el mundo microbiano siempre surge competencia entre los organismos, que producen moléculas antibióticas para impedir que otros prosperen. Los organismos vulnerables perecen. Sin embargo, sabemos que las bacterias y los hongos han desarrollado mecanismos de defensa para resistir el ataque de los antibióticos y sobrevivir; en otras palabras, para hacerse resistentes a los antibióticos.



Los genes de resistencia se transmiten de generación en generación, e incluso entre bacterias no relacionadas entre sí por medio de la transferencia genética horizontal. El uso excesivo e inadecuado de los fármacos antibióticos, así como la mayor exposición a sustancias antimicrobianas presentes en el medio natural, favorecen la selección para la resistencia a los antibióticos de las bacterias.

▶ **Vídeo: Los antibióticos y el medio natural: una crisis silenciosa**



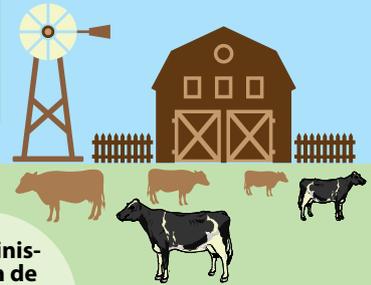
Enlace: www.youtube.com/watch?v=WSlrKEUxPs

© Universidad McMaster

La resistencia a los antimicrobianos y el medio natural

El medio ambiente es clave en la resistencia a los antibióticos. Las bacterias presentes en el suelo, los ríos y el agua del mar pueden desarrollar resistencia al entrar en contacto con bacterias resistentes, antibióticos y agentes desinfectantes que se liberan a raíz de la actividad humana. Posteriormente, las personas y el ganado pueden verse expuestos a bacterias más resistentes a través de los alimentos, el agua y el aire.

El consumo de **antibióticos de uso humano** se disparó un 36% en la década de 2000



Hasta **el 75% de los antibióticos** que se usan en la acuicultura puede perderse en el entorno

El 70% de los antibióticos se administran a **animales**

Los abonos de estiércol contaminan con antibióticos las escorrentías superficiales, las aguas subterráneas y las redes de alcantarillado

La **administración de antimicrobianos** al ganado aumentará un **67% de aquí a 2030**

Los antibióticos se emplean cada vez más para impulsar el crecimiento de los animales en la ganadería intensiva, sobre todo en los países en desarrollo

Los antibióticos pueden ser absorbidos por las plantas y los cultivos



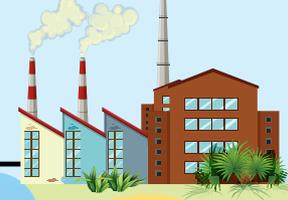
Entre las **principales corrientes de desechos** se hallan las aguas residuales, el estiércol y las escorrentías de la agricultura, que contienen residuos de antibióticos y bacterias resistentes a los antibióticos

Las plantas de tratamiento de las aguas residuales **no son capaces de eliminar** todos los antibióticos y bacterias resistentes

Hasta **el 80% de los antibióticos** que se consumen se excretan a través de la orina y las heces

El 30% de los antibióticos se administran a seres humanos

Las bacterias resistentes a los antibióticos pueden estar presentes tanto en el **agua sin tratar** como en el **agua potable tratada**



En la mayoría de los efluentes, las concentraciones de antimicrobianos son **demasiado bajas para resultar letales** para las bacterias expuestas, pero pueden bastar para estimular la resistencia a los antimicrobianos

Una amplia gama de **contaminantes presentes en las aguas residuales municipales e industriales** aumentan la presión que favorece la resistencia de las bacterias

Más del **50%** de los **residuos sólidos municipales** terminan en vertederos y basureros a cielo abierto. Entre ellos pueden hallarse medicamentos sin utilizar o caducados.

Las bacterias resistentes a múltiples medicamentos

son frecuentes en las aguas marinas y en los sedimentos cercanos a zonas de vertido de la acuicultura, la actividad industrial y los municipios



▶ Vídeo: La resistencia bacteriana y sus efectos en la salud



<https://www.youtube.com/watch?v=eDhhv31vuV8>
Fotografía: James Gathany

© Universidad de Exeter

de antibióticos de la misma magnitud que los que se emplean para tratar las infecciones. Sin embargo, tras su adsorción a las partículas del suelo, algunos antibióticos quedan neutralizados, aunque otros permanecen activos y ejercen sobre las bacterias del suelo una presión favorable a la selección²³. Generar datos temporales y espaciales fiables acerca de la exposición de las comunidades microbianas a los residuos antimicrobianos presentes en el suelo y el agua es fundamental para conocer mejor el alcance de la selección que se produce en entornos naturales^{24, 25}. La cuestión resulta todavía más compleja debido a la combinación de residuos de antibióticos y otros contaminantes, que pueden mezclarse y ejercer una presión de selección más intensa que cada sustancia por separado²⁶. Se acumulan las pruebas sobre la función de metales pesados como la plata, el cadmio, el cobre, el mercurio y el cinc, y de compuestos con propiedades antimicrobianas como los desinfectantes y los biocidas en la selección indirecta o coselección para la resistencia a los antibióticos²⁶⁻³⁰. Los metales pesados son omnipresentes en los entornos agrícolas, industriales y urbanos. Por tanto, es probable que la resistencia a los antimicrobianos aumente en las bacterias expuestas aun cuando no exista una presión selectiva directa de los antibióticos.

Los antibióticos y las bacterias resistentes a ellos proceden de la misma fuente, por lo que a menudo se encuentran en los mismos entornos. Las principales corrientes de desechos, como las aguas residuales, el estiércol de los animales y la escorrentía de tierras agrícolas, también contienen bacterias resistentes a los antibióticos. Es probable que el vertido de aguas residuales sin tratar contribuya de manera importante a aumentar la resistencia a los antibióticos en el medio natural, pero

se trata de un problema muy difícil de resolver. Incluso en los países que efectúan una inversión elevada en el tratamiento de las aguas residuales y cuentan con estrategias de gestión encaminadas a reducir la contaminación acuática a causa de la actividad agropecuaria, se observan grandes variaciones en el número de bacterias resistentes a los antibióticos presentes en las cuencas fluviales. Se han obtenido resultados contradictorios en relación con la capacidad del tratamiento de las aguas residuales para reducir la cantidad de bacterias resistentes a los antibióticos en los efluentes: ciertos estudios observan una eliminación eficiente; otros, un mayor número de bacterias resistentes en los efluentes que en los afluentes²². Estos últimos resultados indican que las plantas de tratamiento de las aguas residuales pueden

Abundancia de genes de resistencia a los antimicrobianos en el lodo activado de la planta de tratamiento de aguas residuales de Shatin, en Hong Kong (China) entre 2007 y 2011

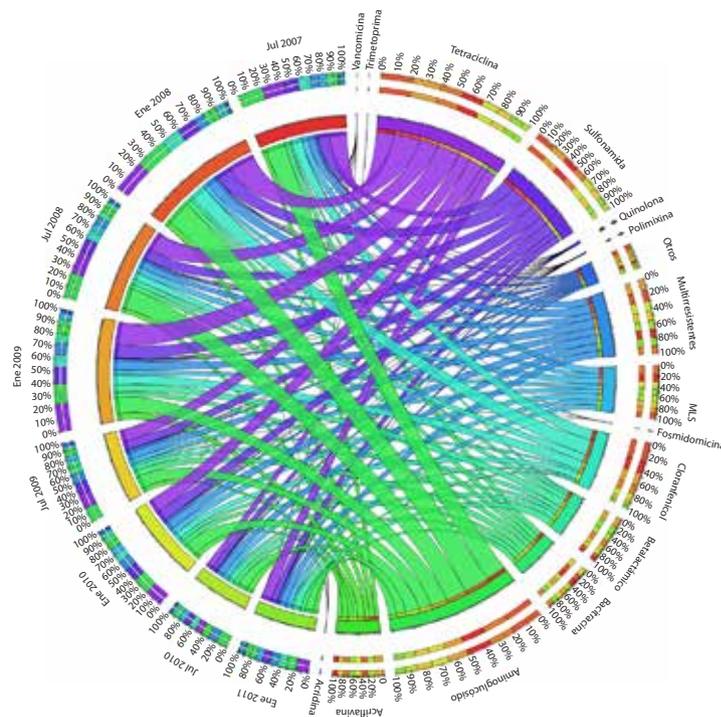


Imagen cedida por el profesor Tong Zhang,
Universidad de Hong Kong

Véase también Yang et al. (2013)³³

Las líneas que se entrecruzan ilustran la abundancia de genes de resistencia en ocho muestras de lodo. Cuanto más gruesa es la línea, más abundante es la clase de genes de resistencia. Por ejemplo, los genes resistentes al aminoglucósido y a la tetraciclina son los tipos predominantes en todas las muestras.



constituir puntos propicios para la transferencia genética horizontal, dada la alta densidad bacteriana y la disponibilidad de nutrientes^{31,32}. En consecuencia, los lodos de las aguas residuales y cloacales son herramientas de vigilancia importantes con las que es posible evaluar la abundancia de bacterias resistentes a los antibióticos y de genes de resistencia en las poblaciones humanas^{33,34}.

Mitigar el vertido de antimicrobianos en el medio natural

La normativa vigente ha tardado en prestar atención al vertido de antibióticos y bacterias resistentes a los antibióticos. La conciencia cada vez mayor de la posibilidad de que los residuos de antibióticos dañen los organismos acuáticos dio pie a la inclusión en 2015 de tres compuestos antibióticos en la lista de vigilancia de nuevos contaminantes del agua de la Unión Europea³⁵. Se han puesto en marcha iniciativas voluntarias para reducir las concentraciones de antibióticos en los efluentes de una serie de fabricantes de medicamentos²⁵. En septiembre de 2016, varias farmacéuticas destacadas firmaron una hoja de ruta contra la resistencia antimicrobiana, que se presentó ante las Naciones Unidas con la gestión ambiental de la producción relacionada con los antibióticos como tema central³⁶.

Algunos compuestos coseleccionadores como el triclosán, presentes en una amplia gama de productos de consumo, han sido prohibidos o restringidos en diversos mercados. La Asociación de Naciones de Asia Sudoriental ha aplicado una restricción sobre la concentración máxima de triclosán en los cosméticos y artículos de higiene personal³⁷. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos prohibió en 2016 comercializar sin receta productos antibacterianos que contengan triclosán y otros 18 compuestos, debido a determinados hallazgos que indican que la exposición prolongada a esos ingredientes activos puede conllevar riesgos para la salud, tales como la resistencia bacteriana o diversos efectos hormonales³⁸.

La intensificación de la regulación de los antibióticos y los compuestos coselectivos podría impulsar el desarrollo de soluciones asequibles para la mitigación y reducción de riesgos y estimular el debate sobre quién es responsable de los residuos de los antibióticos y de las bacterias resistentes que originan. Cabe pensar que los fabricantes de antibióticos, quienes emiten recetas, los agricultores e incluso los pacientes son en cierta medida responsables de los efectos nocivos de los residuos de los antibióticos que llegan al medio natural. Los cambios significativos en la lucha contra la resistencia a los antibióticos, especialmente en el contexto del enfoque «Una salud», podrían transformar los incentivos para reducir el consumo de antibióticos y mejorar las prácticas de gestión de los residuos.

Coselección para la resistencia a los antibióticos, los metales y los biocidas



Video: ¿Por qué prohibió la FDA el jabón antibacteriano?



Enlace: www.youtube.com/watch?v=9dExiRwh-DQ
Fotografía: Galushko Sergey/Shutterstock.com

© SciShow

Ya disponemos de numerosas estrategias de mitigación que reducen o eliminan los antibióticos y las bacterias resistentes de las corrientes de desechos que llegan al medio natural: el tratamiento secundario y terciario de las aguas residuales; la filtración por membranas y la ozonización para eliminar antibióticos y bacterias; y la desinfección ultravioleta y el tratamiento térmico, todavía más eficaces en la eliminación de bacterias viables. Esos enfoques, de eficacia variable, pueden acarrear consecuencias imprevistas como los subproductos tóxicos. También es posible tratar los desechos de los animales antes de aplicarlos a la tierra y recurrir a métodos sencillos que reduzcan la contaminación acuática. Los obstáculos a este tipo de enfoques son en su mayor parte económicos y guardan relación con la capacidad o el deseo de cambio de las sociedades. Existe la necesidad de imperiosa de conocer mejor los riesgos que conlleva la resistencia a los antimicrobianos en el entorno y desarrollar tecnologías de mitigación sostenibles.

Hay quien argumenta que se trata de un problema tan complejo que resulta inescrutable, dadas las probabilidades de interacción entre un número inconcebible de bacterias con una facilidad aparentemente infinita para la transferencia genética, las combinaciones complejas de compuestos seleccionadores y la diversidad de los mecanismos

de desarrollo de la resistencia³⁹. Es posible que con datos suficientes se pueda demostrar la falsedad de esos argumentos, pero la cuestión sigue siendo si podemos permitirnos esperar a generar datos suficientes antes de adoptar decisiones.

Sabemos que, allí donde hay actividad humana, los niveles de antibióticos y resistencia a ellos aumentan. Sabemos que en condiciones de laboratorio algunas bacterias seleccionan para la resistencia a los antibióticos incluso en las concentraciones que se observan en el medio natural. Asimismo, sabemos que determinados genes de resistencia importantes en el ámbito clínico que han aparecido recientemente en patógenos se originaron en bacterias del medio natural. Ya disponemos de datos que demuestran que es probable que la transmisión tenga lugar en la cadena alimentaria y a raíz de la exposición a entornos contaminados. Los llamamientos a la toma de decisiones con base empírica son frecuentes, pero, ante un problema tan complicado como la resistencia a los antibióticos, ¿qué grado de certeza se considera suficiente? Obtener pruebas suficientes del tipo que generan los ensayos clínicos puede resultar imposible o ser una tarea tan abrumadora que conlleve el riesgo de retrasar enormemente la regulación del consumo de antibióticos y la implementación de las estrategias de mitigación.

Porcentaje de cepas aisladas de *E. Coli* invasiva resistentes a la aminopenicilina

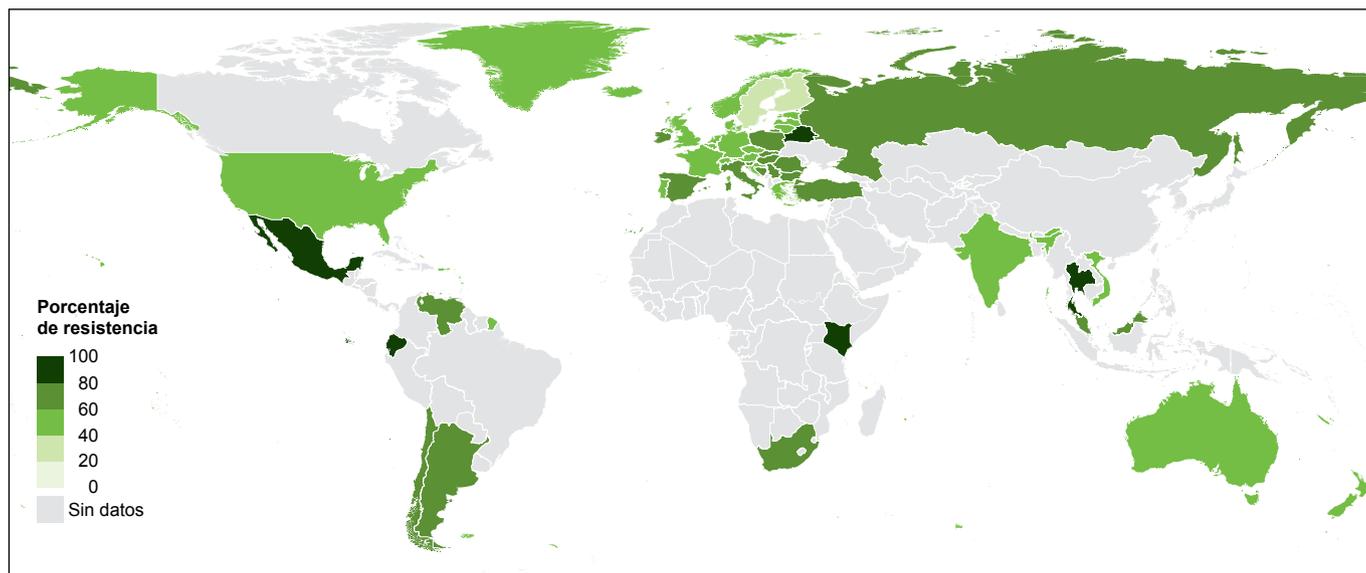


Imagen cedida por el Centro para la Dinámica, Economía y Política de las Enfermedades (CDDEP). Pueden consultarse otros mapas de resistencia en <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>



Investigaciones y actividades futuras para fundamentar las políticas

Se observa una resistencia cada vez mayor a los antibióticos en patógenos clínicamente importantes, la producción ganadera se intensifica para satisfacer la demanda creciente, y el crecimiento de la población y el rápido proceso de urbanización están provocando más contaminación. En conjunto, esas tendencias sugieren que los procesos que impulsan la proliferación de la resistencia a los antibióticos seguirán en marcha en el futuro próximo, a no ser que se apliquen medidas concertadas y coordinadas a nivel mundial. Cabe esperar que esas tendencias nos empujen a gestionar mejor el problema y adoptar políticas que tengan en cuenta el papel fundamental del medio natural.

Entre las medidas cautelares podría incluirse la reducción del vertido general de antibióticos —y de los compuestos coseleccionadores— en el medio natural, mediante un uso más controlado y sensato y una intervención en puntos clave como hospitales, centros de fabricación de fármacos, plantas de tratamiento de aguas residuales y fuentes agrícolas, a través de mejoras en la gestión de los sistemas de alcantarillado y las aguas residuales. Otras medidas preventivas consistirían, por ejemplo, en poner fin al uso de los antibióticos como promotores del crecimiento en la cría de animales; minimizar la utilización de productos domésticos y de higiene personal que contengan sustancias antimicrobianas; y fomentar innovaciones tecnológicas que faciliten que los antibióticos de reciente creación se descompongan rápidamente después de brindar sus efectos beneficiosos.

Se requieren políticas responsables basadas en estudios fundamentales sobre la contribución de la contaminación con productos químicos antimicrobianos y coseleccionadores en el medio natural al nivel general de resistencia a los antimicrobianos, así como sobre la evolución y la transmisión de la resistencia. Por ejemplo, investigar qué sucede con los residuos de antibióticos que entran en contacto con el suelo ayuda a los órganos reguladores a saber qué antibióticos permanecen bioactivos —es decir, son capaces de ejercer una presión selectiva— y, por tanto, exigen más atención²³. De igual modo, conocer la capacidad de selección para la resistencia de los antimicrobianos presentes en entornos acuáticos sirve para diseñar normativas y estrategias de gestión de las aguas residuales más eficaces que tengan en cuenta los efectos de la selección, en lugar de la concentración de los vertidos. Es fundamental comunicar los hallazgos a un público más amplio, a fin de concienciar sobre el problema a los ciudadanos, los encargados de la formulación de políticas y los dirigentes locales.

Cuando un tratamiento con antibióticos no funciona a causa de la resistencia, se utilizan más antibióticos. Así se ha llegado a una

Promover la participación de los ciudadanos en la vigilancia de la presencia de antimicrobianos en el medio natural

Para reducir la resistencia a los antimicrobianos, los investigadores necesitan saber cómo tiene lugar el encuentro entre las bacterias, los antimicrobianos y los compuestos coseleccionadores en distintos entornos, y cómo esa exposición da pie a la aparición y la propagación de la resistencia. Numerosos obstáculos —como la limitación de tiempo, recursos y datos— merman nuestra capacidad para responder a preguntas tan fundamentales.

La ayuda de la sociedad civil podría complementar la labor de los científicos y técnicos profesionales, y al reconocerse su aportación se sentirán partícipes en la solución y adquirirán conciencia. Involucrar a partes interesadas de distintos sectores permitiría hacer frente a la falta de datos y disfrutar de oportunidades para adquirir nuevos conocimientos. Ayudaría a los científicos a detectar puntos clave de contaminación antimicrobiana, trazar patrones y determinar estrategias de intervención.

Por ejemplo, con las herramientas en línea se podría alentar a los agricultores a proveer datos sobre el tipo y la cantidad de antibióticos que utilizan, así como acerca del modo en que se eliminan las aguas residuales contaminadas con antibióticos. Los consumidores interesados podrían aportar datos sobre su consumo de antibióticos, la eliminación de los fármacos caducados o el uso de productos domésticos con propiedades antimicrobianas. Los estudiantes de secundaria podrían recoger muestras de tierra y agua, o incluso muestras fecales de determinadas especies animales indicadoras, con vistas a su análisis en proyectos orientados por científicos^{40, 41}. Podrían diseñarse campañas en forma de encuentros específicos atractivos para los programadores, a fin de que colaboren en el desarrollo de nuevas herramientas, tales como aplicaciones móviles para la identificación de sustancias químicas y el análisis estadístico de las concentraciones y los patrones temporales.

sobreutilización y a la demanda permanente de nuevos antibióticos que sustituyan a los que dejan de ser eficaces. Cuando los médicos y veterinarios atienden a pacientes con infecciones a quienes resultaría beneficioso un tratamiento con antibióticos, no tienen tiempo para pensar en la resistencia antimicrobiana en el medio natural. Sin embargo, debe evitarse que antibióticos viables, compuestos coseleccionadores y bacterias resistentes lleguen al medio natural, donde pueden favorecer la aparición de nuevos genes de resistencia. Sin prevención, nos enfrentaremos a un riesgo directo y considerable de exposición a reservorios ambientales de patógenos resistentes a los antimicrobianos.

Bibliografía

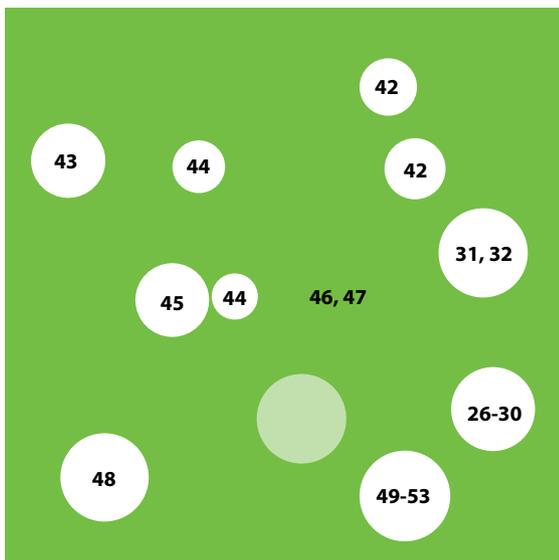
- Chan, M. (2011). World Health Day 2011: Combat drug resistance: no action today means no cure tomorrow, Statement by WHO Director-General, Dr Margaret Chan 6 April 2011. World Health Organization, Geneva. http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/whd_20110407/en/
- O'Neill Commission (2014). *Review on Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*. Review on Antimicrobial Resistance, London. <https://amr-review.org/Publications.html>
- Angelakis, E., Merhej, V. and Raouf D. (2013) Related actions of probiotics and antibiotics on gut microbiota and weight modification. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(10), 889-99. https://www.researchgate.net/publication/257134399_Related_actions_of_probiotics_and_antibiotics_on_gut_microbiota_and_weight_modification
- Cogliani, C., Goossens, H. and Greko, C. (2011). Restricting Antimicrobial Use in Food Animals: Lessons from Europe. *Microbe*, 6(6), 274–279. <https://louise.house.gov/sites/slaughter.house.gov/files/migrated/uploads/Cogliani%202011.pdf>
- O'Brien, J. and Wright, G.D. (2011). An ecological perspective of microbial secondary metabolism. *Current Opinion in Biotechnology*, 22(4), 552-558. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0958166911000620>
- Bhullar, K., Waglechner, N., Pawlowski, A., Koteva, K., Banks, E.D., Johnston, M.D., Barton, H.A. and Wright, G.D. (2012). Antibiotic Resistance is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome. *PLoS ONE*, 7(4), e34953. <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0034953&type=printable>
- Gaze, W.H., Zhang, L., Abdoulsalam, N.A., Hawkey, P.M., Calvo-Bado, L., Royle, J., Brown, H., Davis, S., Kay, P., Boxall, A.B.A. and Wellington, E.M.H. (2011). Impacts of anthropogenic activity on the ecology of class 1 integrons and integron-associated genes in the environment. *The International Society for Microbial Ecology*, 5, 1253-1261. <https://www.nature.com/ismej/journal/v5/n8/full/ismej201115a.html>
- Humeniuk, C., Arlet, G., Gautier, V., Grimont, P., Labia, R. and Philippon, A. (2002). Beta-lactamases of *Kluyvera ascorbata*, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(9), 3045-3049. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC127423/pdf/0710.pdf>
- Nordmann, P., Lartigue, M.F. and Poirel, L. (2008). Beta-lactam induction of ISEcp1B-mediated mobilization of the naturally occurring bla(CTX-M) beta-lactamase gene of *Kluyvera ascorbata*. *FEMS Microbiology Letter*, 288, 247-249. <https://academic.oup.com/femsle/article-pdf/288/2/247/1415383/288-2-247.pdf>
- Poirel, L., Rodriguez-Martinez, J.M., Mammari, H., Liard, A. and Nordmann, P. (2005). Origin of plasmid-mediated quinolone resistance determinant QnrA. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(8), 3523-3525. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1196254/pdf/0337-05.pdf>
- Wellington, E.M., Boxall, A.B., Cross, P., Feil, E.J., Gaze, W.H., Hawkey, P.M., Johnson-Rollings, A.S., Jones, D.L., Lee, N.M., Otten, W., Thomas, C.M. and Williams, A.P. (2013). The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(2), 155-165. [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(12\)70317-1.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(12)70317-1.pdf)
- Ashbolt, N.J., Amezquita, A., Backhaus, T., Borriello, P., Brandt, K.K., Collignon, P., Coors, A., Finley, R., Gaze, W.H., Heberer, T., Lawrence, J.R., Larsson, D.G.J., McEwen, S.A., Ryan, J.J., Schönfeld, J., Silley, P., Snape, J.R., Van den Eede, C. and Topp, E. (2013). Human Health Risk Assessment (HHRA) for environmental development and transfer of antibiotic resistance. *Environmental Health Perspectives*, 121(9), 993-1001. <https://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/121/9/ehp.1206316.pdf>
- Finley, R.L., Collignon, P., Larsson, D.G.J., McEwen, S.A., Li, X.Z., Gaze, W.H., Reid-Smith, R., Timinouni, M., Graham, D.W. and Topp, E. (2013). The scourge of antibiotic resistance: the important role of the environment. *Clinical Infectious Diseases*, 57(5), 704-710. <https://academic.oup.com/cid/article-pdf/57/5/704/885497/cit355.pdf>
- Leonard, A.F., Zhang, L., Balfour, A.J., Garside, R. and Gaze, W.H. (2015). Human recreational exposure to antibiotic resistant bacteria in coastal bathing waters. *Environment International*, 82, 92-100. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412015000409>
- Price, L.B., Stegger, M., Hasman, H., Aziz, M., Larsen, J., Andersen, P.S., Pearson, T., Waters, A.E., Foster, J.T., Schupp, J., Gillece, J., Driebe, E., Liu, C.M., Springer, B., Zdovc, I., Battisti, A., Franco, A., Żmudzki, J., Schwarz, S., Butaye, P., Jouy, E., Pomba, C., Porrero, C., Ruimy, R., Smith, T.C., Robinson, A.D., Weese, J.S., Arriola, C.S., Yu, F., Laurent, F., Keim, P., Skov, R. and Aarestrup, F.M. (2012). *Staphylococcus aureus* CC398: Host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. *mBio*, 3(1), e00305-e00311. <http://mbio.asm.org/content/3/1/e00305-11.full.pdf+html>
- Kummerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment – a review – part I. *Chemosphere*, 75(4), 417-434. https://www.researchgate.net/publication/284296697_Antibiotics_in_the_aquatic_environment_-_A_review
- Kummerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment – a review – part II. *Chemosphere*, 75(4), 435-441. https://www.researchgate.net/publication/23959090_Antibiotics_in_the_aquatic_environment_-_A_review_-_Part_II
- Larsson, D.G.J. (2010). Release of active pharmaceutical ingredients from manufacturing sites – need for new management strategies. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 6(1), 184-186. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ieam.20/epdf>
- Larsson, D.G.J. (2014). Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369, 20130571. <http://rspb.royalsocietypublishing.org/content/369/1656/20130571.full.pdf>
- Rutgersson C., Fick, J., Marathe, N., Kristiansson, E., Janzon, A., Angelin, M., Johansson, A., Shouche, Y., Flach, C.F. and Larsson, D.G. (2014). Fluoroquinolones and qnr genes in sediment, water, soil, and human



- fecal flora in an environment polluted by manufacturing discharges. *Environmental Science & Technology*, 48(14), 7825-7832.
21. Gullberg, E., Cao, S., Berg, O.G., Ilback, C., Sandegren, L., Hughes, D. and Andersson, D.I. (2011). Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathogens*, 7(7), e1002158. <http://journals.plos.org/plospathogens/article/file?id=10.1371/journal.ppat.1002158&type=printable>
 22. Pruden, A., Larsson, D.G., Amezquita, A., Collignon, P., Brandt, K.K., Graham, D.W., Lazorchak, J.M., Suzuki, S., Silley, P., Snape, J.R., Topp, E., Zhang, T. and Zhu, Y.G. (2013). Management options for reducing the release of antibiotics and antibiotic resistance genes to the environment. *Environmental Health Perspectives*, 121(8), 878-885. <https://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/121/8/ehp.1206446.pdf>
 23. Subbiah, M., Mitchell, S.M., Ullman, J.L. and Call, D.R. (2011). β -Lactams and Florfenicol Antibiotics Remain Bioactive in Soils while Ciprofloxacin, Neomycin, and Tetracycline Are Neutralized. *Applied and Environmental Microbiology*, 77(20), 7255-7260. <http://aem.asm.org/content/77/20/7255.full.pdf+html>
 24. Berendonk, T.U., Manaia, C.M., Merlin, C., Fatta-Kassinos, D., Cytryn, E., Walsh, F., Burgmann, H., Sorum, H., Norstrom, M., Pons, M., Kreuzinger, N., Huovinen, P., Stefani, S., Schwartz, T., Kisand, V., Baquero, F. and Martinez, J.L. (2015). Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nature Reviews Microbiology*, 13, 310-317. <https://www.nature.com/nrmicro/journal/v13/n5/full/nrmicro3439.html>
 25. Boxall, A.B.A., Rudd, M.A., Brooks, B.W., Caldwell, D.J., Choi, K., Hickmann, S., Innes, E., Ostapyk, K., Staveley, J.P., Verslycke, T., Ankley, G.T., Beazley, K.F., Belanger, S.E., Berninger, J.P., Carriquiriborde, P., Coors, A., DeLeo, P.C., Dyer, S.D., Ericson, J.F., Gagné, F., Giesy, J.P., Guoin, T., Hallstrom, L., Karlsson, M.V., Larsson, D.G.J., Lazorchak, J.M., Mastrocco, F., McLaughlin, A., McMaster, M.E., Meyerhoff, R.D., Moore, R., Parrott, J.L., Snape, J.R., Murray-Smith, R., Servos, M.R., Sibley, P.K., Straub, J.O., Szabo, N.D., Topp, E., Tetreault, G.R., Trudeau, V.L. and Van Der Kraak, G. (2012). Pharmaceuticals and personal care products in the environment: what are the big questions? *Environmental Health Perspectives*, 120(9), 1221-1229. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3440110/pdf/ehp.1104477.pdf>
 26. Gullberg E, Albrecht, L.M., Karlsson, C., Sandegren, L. and Andersson, D.I. (2014). Selection of a multidrug resistance plasmid by sublethal levels of antibiotics and heavy metals. *mBio*, 5(5), e01918-14. <http://mbio.asm.org/content/5/5/e01918-14.full.pdf+html>
 27. Baker-Austin, C., Wright, M.S., Stepanauskas, R., McArthur, J.V. (2006). Co-selection of antibiotic and metal resistance. *Trends in Microbiology*, 14(4), 176-182. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16537105>
 28. Gaze, W.H., Zhang, L., Abdoulsalam, N.A., Hawkey, P.M., Calvo-Bado, L., Royle, J., Brown, H., Davis, S., Kay, P., Boxall, A.B.A and Wellington, E.M. (2011). Impacts of anthropogenic activity on the ecology of class 1 integrons and integron-associated genes in the environment. *The ISME Journal*, 5(8), 1253-1261. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21368907>
 29. Wales, A.D. and Davies, R.H. (2015). Co-Selection of Resistance to Antibiotics, Biocides and Heavy Metals, and Its Relevance to Foodborne Pathogens. *Antibiotics*, 4(4), 567-604. <http://www.mdpi.com/2079-6382/4/4/567/pdf>
 30. Seiler, C. and Berendonk, T.U. (2012). Heavy metal driven co-selection of antibiotic resistance in soil and water bodies impacted by agriculture and aquaculture. *Frontiers in Microbiology*, 3(399). <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2012.00399/full>
 31. Stalder, T., Barraud, O., Casellas, M., Dagot, C. and Ploy, M-C. (2012). Integron involvement in environmental spread of antibiotic resistance. *Frontiers in Microbiology*, 3(119). <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2012.00119/full>
 32. Tennstedt, T., Szczepanowski, R., Braun, S., Pühler, A. and Schlüter, A. (2003). Occurrence of integron-associated resistance gene cassettes located on antibiotic resistance plasmids isolated from a wastewater treatment plant. *FEMS Microbiology Ecology*, 45(3), 239-252. <https://academic.oup.com/femsec/article-pdf/45/3/239/18091371/45-3-239.pdf>
 33. Yang, Y., Li, B., Ju, F. and Zhang, T. (2013). Exploring variation of antibiotic resistance genes in activated sludge over a four-year period through a metagenomic approach. *Environmental Science & Technology*, 47(18), 10197-10205. <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/es4017365>
 34. Zhang, T. (2016). Antibiotics and resistance genes in wastewater treatment plants. *AMR Control*, 9 July 2016. <http://resistancecontrol.info/amr-in-food-water-and-the-environment/antibiotics-and-resistance-genes-in-wastewater-treatment-plants/>
 35. EU JRC (2016). *First Watch List for emerging water pollutants*. The Joint Research Centre of the European Union. <https://ec.europa.eu/jrc/en/news/first-watch-list-emerging-water-pollutants>
 36. IFPMA (2016). Leading Pharmaceutical Companies Present Industry Roadmap to Combat Antimicrobial Resistance. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Association Press Release, 20 September 2016. <https://www.ifpma.org/resource-centre/leading-pharmaceutical-companies-present-industry-roadmap-to-combat-antimicrobial-resistance/>
 37. ASEAN (2016). Opinion on Triclosan in cosmetic products. The Association of Southeast Asian Nations http://aseancosmetics.org/uploads/UserFiles/Opinion%20on%20Triclosan%20Feb_%202016.pdf
 38. US-FDA. FDA issues final rule on safety and effectiveness of antibacterial soaps. United States Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm517478.htm>
 39. Smith, D.L., Dushoff, J. and Morris, J.G. (2005). Agricultural antibiotics and human health. *PLoS Medicine*, 2(8), e232. <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0020232>
 40. Macquarie University (2017). Citizen scientists tackling antibiotic resistance one possum poop at a time. *This Week*, 7 August 2017. Macquarie University, Sydney. <http://www.mq.edu.au/thisweek/2017/08/07/citizen-scientists-tackling-antibiotic-resistance-one-possum-poop-at-a-time>

41. NSF (2017). RAISE: Neighborhood Environments as Socio-Techno-bio Systems. National Science Foundation's Awards website. https://www.nsf.gov/awardsearch/showAward?AWD_ID=1744724&HistoricalAwards=false

Referencias bibliográficas de los gráficos



42. Van Boeckel, T.P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B.T., Levin, S.A., Robinson, T.P., Teillant, A. and Laxminarayan, R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18), 5649–5654. <http://www.pnas.org/content/112/18/5649.abstract>
43. Grigorakis, K. and Rigos, G. (2011). Aquaculture effects on environmental and public welfare – The case of Mediterranean mariculture. *Chemosphere*, 85(6), 899-919. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653511008344?via%3Dihub>
44. O'Neill Commission (2015). *Antimicrobials in agriculture and the environment: Reducing unnecessary use and waste*. The Review on Antimicrobial Resistance, London. <https://amr-review.org/Publications.html>
45. Gothwal, R. and Shashidhar, T. (2014). Antibiotic Pollution in the Environment: A Review. *Clean & Soil, Air, Water*, 42, 111. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clen.201300989/abstract>
46. Bergeron, S., Boopathy, R., Nathaniel, R., Corbin, A. and LaFleur, G. (2015). Presence of antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes in raw source water and treated drinking water. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 102, 370-374. https://www.researchgate.net/publication/276075506_Presence_of_antibiotic_resistant_bacteria_and_antibiotic_resistance_genes_in_raw_source_water_and_treated_drinking_water
47. Jia, S., Shi, P., Hu, Q., Li, B., Zhang, T. and Zhang, X.X. (2015). Bacterial community shift drives antibiotic resistance promotion during drinking water chlorination. *Environmental Science & Technology*, 49(20), 12271-12279. https://www.researchgate.net/publication/282135668_Bacterial_Community_Shift_Drives_Antibiotic_Resistance_Promotion_during_Drinking_Water_Chlorination
48. Hoonweg, D. and Bhada-Tata, P. (2012). *What a Waste : A Global Review of Solid Waste Management*. Urban development series; Knowledge papers no. 15. World Bank, Washington, DC. <https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/17388>
49. Berglund, B. (2015). Environmental dissemination of antibiotic resistance genes and correlation to anthropogenic contamination with antibiotics. *Infection Ecology & Epidemiology*, 5, 28564. <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3402/iee.v5.28564?needAccess=true>
50. Guyomard-Rabenirina, S., Dartron, C., Falord, M., Sadikalay, S., Ducat, C., Richard, V., Breurec, S., Gros, O. and Talarmin, A. (2017). Resistance to antimicrobial drugs in different surface waters and wastewaters of Guadeloupe. *PLoS ONE*, 12(3), e0173155. <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0173155&type=printable>
51. Maloo, A., Borade, S., Dhawde, R., Gajbhiye, S.N. and Dastager, S.G. (2014). Occurrence and distribution of multiple antibiotic-resistant bacteria of Enterobacteriaceae family in waters of Veraval coast, India. *Environmental and Experimental Biology*, 12, 43-50. http://drs.nio.org/drs/bitstream/handle/2264/4533/Environ_Exp_Biol_12_43.pdf?sequence=1
52. Shah, S.Q.A., Cabello, F.C., L'Abée-Lund, T.M., Tomova, A., Godfrey, H.P., Buschman, A.H. and Sorum, H. (2014). Antimicrobial resistance and antimicrobial resistance genes in marine bacteria from salmon aquaculture and non-aquaculture sites. *Environmental Microbiology*, 16(5), 1310-1320. https://www.researchgate.net/publication/260681099_Antimicrobial_resistance_and_antimicrobial_resistance_genes_in_marine_bacteria_from_salmon_aquaculture_and_non-aquaculture_sites
53. Zhao, J.Y. and Dang, H. (2012). Coastal Seawater Bacteria Harbor a Large Reservoir of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinants in Jiaozhou Bay, China. *Microbial Ecology*, 64, 187-199. https://www.researchgate.net/publication/221754196_Coastal_Seawater_Bacteria_Harbor_a_Large_Reservoir_of_Plasmid-Mediated_Quinolone_Resistance_Determinants_in_Jiaozhou_Bay_China

Estafilococos dorados resistentes a la meticilina envueltos por un glóbulo blanco humano
Imagen: Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos ▶

