

Impacto de la resistencia antibiótica en microorganismos con potencial zoonótico en
animales de compañía atendidos en la clínica Dover entre 2023 y 2024

Matheo Machuca Flórez

Programa de Medicina Veterinaria

Opción de grado: Curso de profundización y Monografía

Directora

Irene Nieto Escribano

Fundación Universitaria Agraria de Colombia

Enero de 2025

Bogotá, Colombia

Índice

1. Justificación	2
2. Planteamiento del problema	3
3.1 Objetivo general	4
3.2 Objetivos específicos	4
4. Marco teórico, histórico, conceptual legal	4
4.1 Mecanismos de resistencia	5
4.2 Mecanismos de resistencia a los antibióticos betalactámicos y glucopeptidos	8
4.3 Mecanismos de resistencia frente a los antibióticos 30S	10
4.4 Mecanismos de resistencia frente a los antibióticos 50S	10
4.5 Mecanismos de resistencia frente a los antibióticos fluoroquinolonas	10
4.6 Mecanismos de resistencia contra la polimixina	11
5. Diseño metodológico	12
5.1 Tipo de Estudio	12
5.2 Población y muestra	12
5.3 Variables:	12
5.4 Instrumentos y procedimientos	13
6. Resultados	14
6.1 Análisis de la Tabla de Sensibilidad Antimicrobiana	0
6.1.1 Antimicrobianos más efectivos:	0
6.1.2 Antimicrobianos con mayor resistencia:	1
6.2 Análisis de datos de sensibilidad y resistencia antimicrobiana	2
6.2.1 Datos adicionales:	2
7. Discusión y conclusiones	4
8. Bibliografía	6

FIGURA 1 MECANISMOS GENERALES DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS ENTRE AISLADOS BACTERIANOS	7
TABLA 1 DIFERENTES MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS Y ALGUNOS EJEMPLOS	6
TABLA 2 DIFERENTES MECANISMOS DE RESISTENCIA FRENTE A LOS ANTIBIÓTICOS	7

TABLA 3 CLASIFICACIÓN DE LAS BETALACTAMASAS SEGÚN SU SITIO ACTIVO	9
TABLA 4 PLAN DE TRABAJO.....	13

1. Justificación

Los antibióticos han sido primordiales para el control de microorganismos patógenos, muchos de ellos con potencial zoonótico, sin embargo, el uso indiscriminado de ellos también es alarmante, según Browne y colaboradores (2021) se estima una tasa global de consumo de antibióticos de 14,3 dosis diarias definidas (DDD) por 1000 habitantes por día en 2018, con un aumento del 46% de 9,8 DDD por 1000 por día desde el 2000. Esto quiere decir que, en promedio, cada persona podría consumir alrededor de 5.2 DDD de antibióticos al año. Es importante pensar que este aumento es significativo hoy en día pues implica un incremento del 50% en el consumo de antibióticos al año (Browne et al., 2021).

En la medicina veterinaria también es muy común el uso de antibióticos. Se sabe que los microorganismos patógenos al igual que los antibióticos pueden ser eliminados del organismo ya sea por materia fecal, orina u otras secreciones o fluidos del cuerpo. Estas son fuentes de contacto directo entre hombre y animales domésticos, lo que lo convierte en una fuente de contagio muy común. Esto quiere decir que tanto los microorganismos como los restos de antibióticos y con ellos la resistencia de dichos organismos pueden transmitirse por contacto directo con lo anteriormente mencionado (Marshall & Levy, 2011).

Las deposiciones de los animales de compañía, que suelen quedar al aire libre o, como indican Rodríguez y colaboradores (2020), en zonas propensas al crecimiento bacteriano, junto con la presencia de restos de antibióticos en estos ecosistemas al ser excretados por los animales, ejercen una presión selectiva sobre las bacterias. Esto puede provocar un aumento en la población de bacterias resistentes y una disminución en la de las sensibles. Este fenómeno, junto con otros factores, está contribuyendo a la reducción de la eficacia de los antibióticos, ya que los microorganismos se han vuelto resistentes, lo que representa un gran desafío para el personal sanitario, los médicos humanos, los veterinarios y otros profesionales relacionados con esta área (Marshall & Levy, 2011).

Teniendo en cuenta lo anterior, la resistencia a los antimicrobianos es considerada una de las mayores amenazas para la salud mundial porque tanto humanos como animales coexisten con una relación estrecha que a su vez implica una amplia variedad de infecciones causadas por virus, bacterias, hongos y parásitos que se comparten entre especies. Como resultado, los antibióticos son menos efectivos, las infecciones persisten en los organismos, aumenta el riesgo de infección y muerte y se hace más difícil el tratamiento para erradicar los microorganismos (O'Neill, 2016). Además, señala la World Health Organization (WHO, 2023), la resistencia a los antimicrobianos constituye uno de los principales desafíos

sanitarios de nuestro tiempo y representa una amenaza creciente para la sanidad animal y la salud de las personas.

Dicho lo anterior, se opta por llevar a cabo este proyecto para determinar el impacto de la resistencia antibiótica de bacterias con potencial zoonótico de pacientes que asistieron a la Clínica Dover y se les realizó cultivo microbiano y antibiograma entre 2023/2024 en la ciudad de Bogotá. Donde la información recopilada es esencial para mejorar la práctica clínica veterinaria en la clínica Dover, proporcionando datos críticos sobre la epidemiología de infecciones y los patrones de resistencia antibiótica. Los resultados no solo beneficiarán a los animales atendidos en esta clínica, sino que también contribuirán al conocimiento general sobre resistencia antimicrobiana en medicina veterinaria, promoviendo un uso más racional de los antibióticos y ayudando a prevenir la propagación de resistencia que podría afectar tanto a animales como a humanos.

2. Planteamiento del problema

La resistencia antimicrobiana representa un desafío importante para la medicina, tanto humana como veterinaria, y su creciente prevalencia genera preocupación a nivel global. Los animales de compañía, perros y gatos hacen parte importante de esa prevalencia que va en aumento, ya que se recurre al uso frecuente de antibióticos para tratar diversas afecciones contribuyendo al desarrollo y propagación de la resistencia de dichos microorganismos. En la Clínica Dover, donde se reciben diariamente numerosos casos que prueban lo anterior, se ha podido evidenciar la preocupante tendencia de resistencia a los tratamientos convencionales.

Entre julio de 2023 y 2024, la Clínica Dover ha implementado cultivos microbianos y antibiogramas para determinar el tratamiento más preciso. Sin embargo, la falta de un análisis exhaustivo de esta información impide identificar con claridad los microorganismos más comunes, así como los patrones de resistencia y sensibilidad a los antibióticos utilizados. Esta carencia limita la capacidad de los veterinarios para seleccionar los tratamientos más efectivos, lo que podría contribuir a la persistencia y propagación de infecciones resistentes. Un análisis más exhaustivo de los cultivos y antibiogramas representa una oportunidad para optimizar la elección de los tratamientos y reforzar las medidas preventivas contra infecciones resistentes.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Determinar el impacto de los microorganismos diagnosticados mediante cultivo microbiano en los animales que ingresan a la clínica Dover durante el periodo de julio de 2023 a julio de 2024, con el fin de proporcionar información que facilite el uso racional de antibióticos y mejore los tratamientos veterinarios.

3.2 Objetivos específicos

Determinar la prevalencia de microorganismos con potencial zoonótico en animales de compañía mediante cultivo microbiológico en la clínica Dover durante el periodo de julio de 2023 a julio de 2024.

Comparar y analizar los resultados de los antibiogramas para identificar los antibióticos más efectivos y analizar los patrones de resistencia en microorganismos en el período 2023-2024.

Identificar los factores de riesgo asociados con la presencia de microorganismos con potencial zoonótico en animales de compañía de la clínica Dover durante el periodo de julio de 2023 a julio de 2024.

Aplicar y profundizar los conocimientos adquiridos durante la carrera en la práctica clínica, obtener experiencia y analizar el manejo clínico de pacientes en diferentes contextos y situaciones.

4. Marco teórico, histórico, conceptual legal

La era de la quimioterapia antiinfecciosa fue iniciada por la sulfanilamida en los seres humanos en el año 1936, aunque la auténtica revolución terapéutica vino con la bencilpenicilina en 1941, que vendría seguida por la estreptomycin (1944), el cloranfenicol (1947) y la clortetraciclina (1948) (Van Duijkeren et al., 2018; Wainwright, 1991).

Desde la década de los cincuenta y en paralelo con el desarrollo de la antibioticoterapia en humanos, la medicina veterinaria también hizo uso de los nuevos agentes para controlar las enfermedades infecciosas. Fármacos de los grupos de las penicilinas y de las tetraciclinas comenzaron, además, a ser usados en dosis subterapéuticas en muchos países como promotores del crecimiento, sin ningún control veterinario ni farmacéutico (Prescott, 2017; Landers et al., 2012). Esto ha contribuido a la emergencia de resistencias bacterianas, un problema que afecta tanto a la salud animal como a la humana, exacerbando la necesidad de estrategias de control más rigurosas (Marshall & Levy, 2011; Manyi-Loh et al., 2018). La Organización Mundial de la Salud también ha advertido sobre el impacto de este uso inapropiado de antimicrobianos en animales, señalando que puede comprometer la eficacia de los tratamientos en humanos y animales por igual (WHO, 2015; Aarestrup, 2005).

Fue durante la década de los sesenta cuando comenzaron a desarrollarse algunos problemas relacionados con el incremento de la resistencia a los antibióticos por parte de algunas cepas de *Salmonella* asociadas con infecciones en terneros. Como consecuencia de la aparición de cepas multirresistentes en Gran Bretaña, el gobierno británico decidió crear el *Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine*. En su informe al gobierno, el comité reconoció que la administración de antibióticos, especialmente aquellos administrados en niveles subterapéuticos, puede tener un impacto negativo en la salud humana y animal (McEwen & Collignon, 2018; Singer et al., 2016).

4.1 Mecanismos de resistencia

Los microorganismos pueden desarrollar varios mecanismos de resistencia a los antibióticos, que incluyen inactivación enzimática, alteración del sitio de acción, eflujo activo, reducción de la permeabilidad y alteración metabólica. En el caso de la inactivación enzimática, las bacterias producen enzimas como las beta-lactamasas, que hidrolizan el anillo beta-lactámico de los antibióticos beta-lactámicos, inactivándolos (Wright, 2005; Bush, 2018). Otro ejemplo son las enzimas modificantes de aminoglucósidos, que alteran estos antibióticos mediante fosforilación, adenilación o acetilación, impidiendo su acción. La alteración del sitio de acción involucra modificaciones en las proteínas blanco del antibiótico, como las proteínas de unión a penicilina (PBP) en *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), que reducen la afinidad de la meticilina (Davies & Davies, 2010; Hurdle et al., 2011).

El eflujo activo es otro mecanismo importante de resistencia bacteriana, en el cual las bacterias utilizan bombas de eflujo para expulsar antibióticos fuera de la célula, reduciendo su concentración intracelular y, por lo tanto, su eficacia. Este mecanismo es especialmente prevalente en bacterias Gram-negativas como *Pseudomonas aeruginosa*, una bacteria oportunista que se destaca por su capacidad para resistir múltiples clases de antibióticos. *P. aeruginosa* utiliza la bomba de eflujo MexAB-OprM, que es fundamental en la expulsión de carbapenémicos, fluoroquinolonas y otros agentes antimicrobianos, contribuyendo a su notable resistencia en entornos clínicos (Li et al., 2015). La complejidad y eficacia de estas bombas de eflujo, como las de amplio espectro, subraya el desafío que representan las infecciones causadas por bacterias multirresistentes (Nikaido & Pagès, 2012). La reducción de la permeabilidad implica la disminución de porinas en la membrana externa de bacterias gramnegativas, lo que limita la entrada de antibióticos, un mecanismo observado en *Enterobacter* spp. (Delcour, 2009; Pages et al., 2008). Por último, la alteración metabólica permite a las bacterias desarrollar rutas alternativas o proteger las dianas del antibiótico; por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis* desarrolla mecanismos que permiten la síntesis de ácido micólico a pesar de la presencia de isoniazida (Dinos, 2017; Martínez et al., 2009). Estos mecanismos complejos y diversos permiten a los microorganismos sobrevivir en

presencia de antibióticos y presentan un desafío significativo para el tratamiento de infecciones bacterianas.

La resistencia a los antibióticos se refiere al mecanismo de acción del antibiótico. La inhibición de la síntesis de la pared celular, la actividad de los ribosomas, la síntesis de ácidos nucleicos, la síntesis de folato y la función de la membrana celular son los principales mecanismos de acción de los antibióticos (Tabla 1). Por lo tanto, los mecanismos de resistencia están directamente relacionados con el mecanismo de acción de los antibióticos (Aghamohammad & Rohani, 2023).

Tabla 1

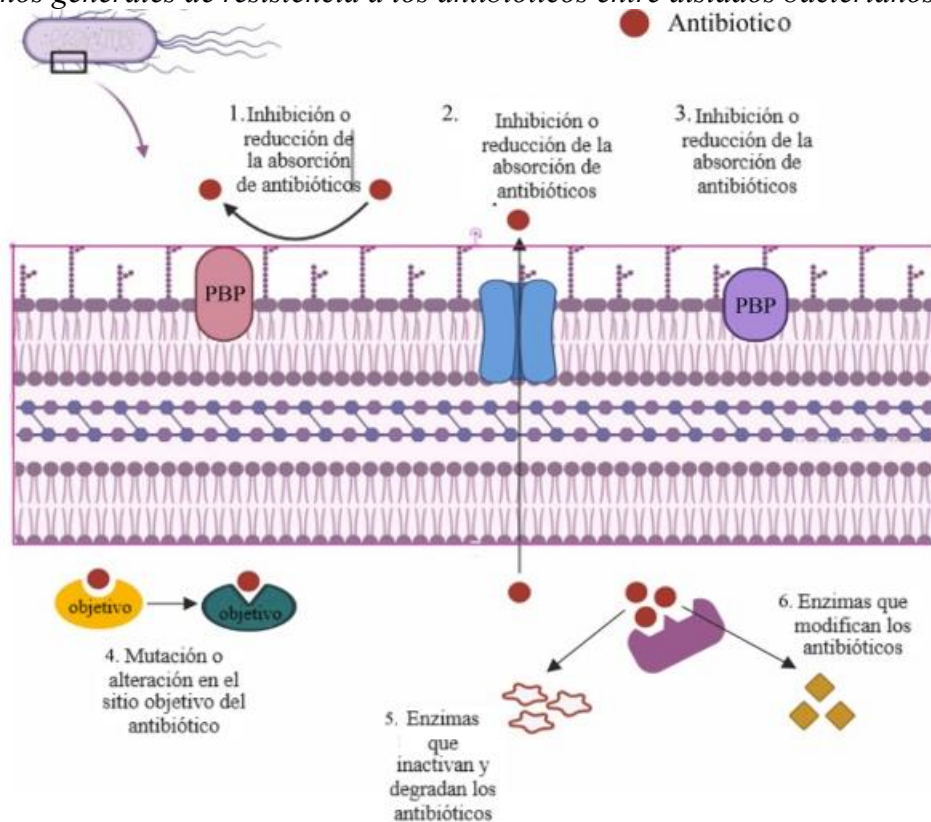
Diferentes mecanismos de acción de los antibióticos y algunos ejemplos

Mecanismos de acción	Ejemplos
Interferencia en la síntesis de la pared celular bacteriana	Antibióticos betalactámicos Antibióticos carbapenémicos Glicopéptidos
Inhibición de la síntesis de proteínas (subunidad 30 S)	Aminoglucósidos Tetraciclinas
Inhibición de la síntesis de proteínas (subunidad 50 S)	Cloranfenicol, Macrólidos Cetólido, Lincosamida
Inhibición de la síntesis de ADN	Fluoroquinolonas
Inhibición de la síntesis de ARN	Rifampicina
Alteración de la integridad de la membrana bacteriana	Polimixinas
Inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa	Sulfonamidas, Trimetoprima

Adaptado de: Aghamohammad & Rohani (2023)

Figura 1

Mecanismos generales de resistencia a los antibióticos entre aislados bacterianos



Fuente: Aghamohammad & Rohani (2023)

Tabla 2

Diferentes mecanismos de resistencia frente a los antibióticos

Antibiótico	Mecanismo de resistencia
Betalactámicos, carbapenems y glucopéptidos	Unión a PBP y prevención de enlaces cruzados Alteración en el sitio activo de PBP Penetración deficiente del antibiótico a PBP Producción de enzimas (betalactamasa, carbapenemasa) Alteración de la permeabilidad en la membrana externa Presencia de genes asociados con la alteración de los precursores de la pared celular
30S antibióticos	La baja permeabilidad de la pared celular Mutaciones de base Bombas de eflujo (MexXY RND (OprM)) La mutación en genes asociados con la producción de proteínas

	Genes de resistencia específicos a tetraciclinas Mutación en el sitio de unión ribosomal Protección ribosomal Inactivación enzimática de drogas
50S antibióticos	Mutación diana Alteración de proteínas ribosómicas Mutaciones de ARNr Barreras de permeabilidad Sistemas de eflujo (incluidos MPS, SMR y RND) Alteración de la membrana externa Inactivación enzimática del fármaco (CAT, Erm, MPH)
Fluoroquinolonas	La mutación en genes asociados con la síntesis de ADN (<i>gyrA</i>) Bombas de eflujo (MFS, MATE, ABC)
Polimixina	Modificación de la estructura y carga de LPS, pérdida completa de LPS (<i>mcr, lpx</i>) Expresión de cápsulas Proteínas de membrana externa Bombas de eflujo

Adaptado de: Aghamohammad & Rohani (2023)

4.2 Mecanismos de resistencia a los antibióticos betalactámicos y glucopéptidos

Los antibióticos beta-lactámicos y glucopéptidos son dos clases importantes de agentes antimicrobianos, cada uno con mecanismos de acción específicos y resistencia asociados. Los beta-lactámicos, que incluyen penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos, actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana al unirse a las proteínas de unión a penicilina (PBP), esenciales para la formación de peptidoglicano. Sin embargo, las bacterias han desarrollado varios mecanismos de resistencia a los beta-lactámicos. Uno de los más comunes es la producción de beta-lactamasas, enzimas que hidrolizan el anillo beta-lactámico, inactivando el antibiótico (Bush, 2018; Wright, 2005). Además, algunas bacterias alteran sus PBP, como en el caso de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), donde la modificación de la PBP2a reduce la afinidad del antibiótico (Davies & Davies, 2010). Otra estrategia de resistencia incluye la disminución de la permeabilidad de la membrana externa, como ocurre en las bacterias gramnegativas que reducen la expresión de porinas (Delcour, 2009).

La división de las betalactamasas en los cuatro grupos como se evidencia en la tabla número 3, ilustra la clasificación de las beta-lactamasas según Al-Kubaisy et al. (2021), proporcionando una referencia visual clave para entender la diversidad estructural y

funcional de estas enzimas cruciales en la resistencia antibiótica y los mecanismos de resistencia contra antibióticos beta-lactámicos y glicopéptidos, fundamentales en el tratamiento de infecciones bacterianas. Los beta-lactámicos, como las penicilinas, inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana al unirse a las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs), mientras que los glicopéptidos, como la vancomicina y teicoplanina, interfieren con la formación de la pared celular al bloquear el entrecruzamiento mediado por las PBPs. La resistencia a los beta-lactámicos puede surgir por alteraciones en los sitios activos de las PBPs, la producción de beta-lactamasas (que hidrolizan estos antibióticos), o por cambios en la permeabilidad de la membrana externa. Las beta-lactamasas se clasifican según la clasificación de Ambler en varias clases, como la clase A (incluyendo las ESBLs como SHV, CTX-M, TEM), clase B (Metallo-beta-lactamasas como VIM, IMP, NDM), clase C (cefalosporinasas como AmpC), y clase D (como OXA-48, OXA-163, OXA-405, OXA-23-like) (Jean *et al.*, 2015; Vasoo *et al.*, 2015; Van Duin & Doi, 2017). Por otro lado, la resistencia a glicopéptidos puede atribuirse a la presencia de genes de resistencia como los clusters Van, siendo VanA y VanB los fenotipos más comunes en hospitalizaciones. Para enfrentar este desafío, se recomienda el uso de glicopéptidos de segunda generación como telavancina, dalbavancina y oritavancina, que son eficaces contra cepas resistentes a vancomicina (Sarkar *et al.*, 2017).

Tabla 3
Clasificación de las betalactamasas según su sitio activo

Clases o grupos	Enzimas reactivas
Clase A (serina betalactamasas)	SHV (variable de reactivo de sulfhidrilo) CTX-M (Cefotaximasa Munich) TEM (mutante de Temorina <i>Escherichia coli</i>) Carbapenemasas KPC (carbapenemasa de <i>Klebsiella pneumoniae</i>) NMC/IMI (nometaloenzima carbapenemasa/ β lactamasa hidrolizante de imipenem) SME (enzimas de <i>Serratia marcescens</i>) GES (β lactamasa de espectro extendido de Guayana)
Clase B (Metallo-beta-lactamase)	VIM (Verone integron-encoded Metallo- β -lactamase) IMP (imipenemasa) NDM (New Delhi Metallo- β -lactamase) GIM (German imipenemase) SPM (Sao Paulo Metallo- β -lactamase) SIM (Seoul imipenemase)
Clase C (cefalosporinasas)	AmpC
Clase D	OXA-48, OXA 163, OXA405 y similares a OXA-23

Adaptado de: Aghamohammad & Rohani (2023)

4.3 Mecanismos de resistencia frente a los antibióticos 30S

Los aminoglucósidos son antibióticos de amplio espectro que aplican sus actividades antimicrobianas interactuando con el ARN de la subunidad 30S del ribosoma (Becker y Cooper, 2013). Ejemplos de resistencia a los antibióticos 30S incluyen baja permeabilidad de la pared celular, mutaciones de bases y bombas de eflujo. De hecho, las mutaciones que reducen la acumulación y aumentan la actividad de la bomba de eflujo, como MexXY RND (OprM), también pueden provocar resistencia en muestras clínicas. Además, recientemente se ha aclarado que una mutación en el gen que codifica el factor de elongación del complejo ribosómico G (EF-G) se considera un nuevo mecanismo de resistencia a los aminoglucósidos (Bolard *et al.*, 2018).

Según la revisión de Aghamohammad & Rohani (2023) una de las principales causas de la resistencia a los aminoglucósidos son las enzimas modificadoras de aminoglucósidos (AME). Los genes que codifican estas enzimas suelen encontrarse en plásmidos. Las aminoglucósido-N-acetiltransferasas (AAC), las aminoglucósido-O-nucleotidiltransferasas (ANT) y las aminoglucósido-O-fosfotransferasas (APH) son tres AME diferentes que pueden afectar la afinidad de los aminoglucósidos por sus objetivos y, por tanto, reducir la eficacia de estos antibióticos.

La tetraciclina es otro antibiótico 30S que tiene un espectro de actividad contra bacterias gramnegativas y grampositivas. Se cree que varios mecanismos de la resistencia a la tetraciclina como genes de resistencia específicos a la tetraciclina (genes *tet*), mutaciones en sitio de unión ribosomal, bombas de eflujo, protección ribosómica e inactivación enzimática de fármacos (Grossman, 2016).

4.4 Mecanismos de resistencia frente a los antibióticos 50S

El cloranfenicol, los macrólidos y los cetólidos son algunos de los antibióticos 50S que se utilizan para diversas infecciones bacterianas. Sin embargo, las bacterias utilizan diferentes estrategias de supervivencia para combatir estos antibióticos. Según Aghamohammad & Rohani (2023) varios mecanismos, que incluyen mutaciones diana y cambios en proteínas ribosómicas y mutaciones de ARNr, barreras de permeabilidad y sistemas de eflujo, alteración de la membrana externa e inactivación enzimática de fármacos, son mecanismos comunes de resistencia a los antibióticos 50S.

4.5 Mecanismos de resistencia frente a los antibióticos fluoroquinolonas

Las fluoroquinolonas son antibióticos que pueden usarse para tratar diversas infecciones causadas por bacterias gramnegativas y grampositivas. Estos antibióticos interactúan con varios componentes celulares como la ADN girasa y la topoisomerasa IV e inhiben la síntesis de ADN. En aislados bacterianos se observan diferentes mecanismos de resistencia a las fluoroquinolonas. Uno de los mecanismos de resistencia es una mutación en *gyrA*, que resulta en una alteración de la actividad de la ADN girasa, junto con mutaciones en las topoisomerasas. La presencia de bombas de eflujo como la Superfamilia de Facilitadores Mayores (MFS) es una forma de desarrollar resistencia a las fluoroquinolonas (Phillips & Harding, 2018).

4.6 Mecanismos de resistencia contra la polimixina

La resistencia a la polimixina, un antibiótico de última línea utilizado para tratar infecciones causadas por bacterias multidroga resistentes (MDR), se desarrolla a través de varios mecanismos complejos. Un mecanismo principal es la modificación del lipopolisacárido (LPS) de la membrana externa bacteriana. Bacterias como *Klebsiella pneumoniae* utilizan sistemas reguladores como PmrAB para añadir grupos 4-amino-4-deoxi-L-arabinosa (L-Ara4N) o fosfoetanolamina (pEtN) al lípido A del LPS, reduciendo así la afinidad de la polimixina (Olaitan *et al.*, 2014; Needham & Trent, 2013). Otro mecanismo involucra los sistemas reguladores de dos componentes, como PhoPQ y PmrAB, que al detectar la presencia de polimixina activan genes responsables de estas modificaciones del LPS (Gunn, 2008; Fernández & Hancock, 2012). Además, algunas bacterias pueden reducir la expresión de porinas o alterar su estructura, lo que limita la entrada de polimixina en la célula, como se observa en *E. coli* (Delcour, 2009). Los sistemas de eflujo también juegan un papel en la resistencia, con bacterias como *Acinetobacter baumannii* utilizando bombas de eflujo para expulsar polimixinas fuera de la célula (Li, X. Z. *et al.*, 2015).

El gen *mcr* (mobilized colistin resistance) ha dado lugar a múltiples variantes, cada una con características específicas que contribuyen a la resistencia a la colistina en diversas bacterias. La variante *mcr-1* fue la primera en ser identificada en 2015 en *E. coli* aislada de cerdos en China. Este gen codifica una fosfoetanolamina transferasa que modifica el lípido A del lipopolisacárido (LPS), reduciendo la afinidad de la colistina (Liu *et al.*, 2016). Poco después, se descubrió *mcr-2* en *E. coli* aislada de terneros en Bélgica. Esta variante comparte un 76,7% de identidad de aminoácidos con *mcr-1* y sigue el mismo mecanismo de resistencia (Xavier *et al.*, 2016). La variante *mcr-3* fue identificada en *E. coli* y *Salmonella enterica* en 2017 en China y tiene una relación más distante con *mcr-1* y *mcr-2*, pero sigue codificando una enzima similar que confiere resistencia (Yin *et al.*, 2017). *mcr-4* fue descubierta en 2017 en *S. enterica* aislada de cerdos en Italia, con una estructura genética que sugiere una evolución independiente de las variantes anteriores (Carattoli *et al.*, 2017). *mcr-5*, identificado en 2017

en *S. enterica* aislada de aves en Alemania, es otra variante que muestra una resistencia similar, pero con una secuencia genética distinta (Borowiak et al., 2017). La variante *mcr-6* fue descubierta en 2018 en *Moraxella* spp., lo que amplía la gama de bacterias capaces de portar estos genes de resistencia (AbuOun et al., 2018). *mcr-7* fue reportado en *K. pneumoniae* en 2018 en China, destacando la capacidad de este patógeno para adquirir resistencia a la colistina (Wang et al., 2018). *mcr-8* también se encontró en *K. pneumoniae* en 2018, sugiriendo la propagación continua de este gen en patógenos humanos significativos (Wang et al., 2018). La variante *mcr-9* fue identificada en 2019 en *S. enterica* en los Estados Unidos, y mostró una estructura genética única que le permite expandir la resistencia a la colistina en nuevas especies bacterianas (Carroll et al., 2019). Finalmente, *mcr-10* fue descubierto en 2020 en *Enterobacter roggenkampii* aislada en Suiza, indicando que la diversificación de estas variantes continúa, complicando aún más el manejo de las infecciones bacterianas multirresistentes (Wang et al., 2020).

5. Diseño metodológico

5.1 Tipo de Estudio

- **Estudio Observacional Descriptivo**
 - Se realiza una monografía utilizando un diseño prospectivo para recolectar datos durante el periodo de julio de 2023 a julio de 2024.

5.2 Población y muestra

- **Población:** Animales de compañía atendidos en la clínica Dover durante el periodo de julio de 2023 a julio de 2024.
- **Muestra:** Se seleccionaron animales que cumplieran con los criterios de inclusión (animales diagnosticados con patologías infecciosas y de etiología bacteriana potencialmente zoonóticas con cultivo microbiológico/antibiograma).

5.3 Variables:

VARIABLES DEPENDIENTES	VARIABLES INDEPENDIENTES
Prevalencia de microorganismos zoonóticos identificados en los resultados de cultivo y antibiograma realizado.	Tipo de microorganismo, especie animal, edad, sexo
Eficacia de los antibióticos frente a los microorganismos zoonóticos identificados en los resultados de cultivo y antibiograma realizado.	Tipo de antibiótico, resistencia bacteriana, sensibilidad
Factores demográficos del animal al cual se le identificaron microorganismos zoonóticos	Edad del animal, raza, estado sanitario, sexo

5.4 Instrumentos y procedimientos

Recolección de datos:

- Se realizó la recolección de muestras para cultivo microbiológico durante las consultas veterinarias de rutina durante el periodo en mención.
- Los antibiogramas se llevaron a cabo según métodos estandarizados de laboratorio por el personal capacitado para ello.

Análisis de datos:

- Se realizó un análisis cuantitativo para el objetivo 1, con el fin de identificar la prevalencia de cada microorganismo encontrado mediante cultivos microbiológicos.
- Para el objetivo 2, se hizo la revisión de los resultados de los cultivos y antibiogramas y se clasificaron de acuerdo con cada bacteria informada.
- Para el objetivo 3, se hizo una revisión exhaustiva de las historias de los pacientes que permitió determinar o sugerir posibles predisposiciones o factores demográficos comunes.

Tabla 4

Plan de trabajo

Actividades	Resultados	Mes
Recolección de datos	Colecta de resultados de cultivo y antibiograma	Mes 1
Recolección de datos	Colecta de resultados de cultivo y antibiograma	Mes 2
Clasificación de datos	Organizar datos de acuerdo con los resultados de los exámenes	Mes 3
Análisis e interpretación de datos	Comparar resultados de los exámenes con literatura y frente a propuesta	Mes 4
Analizar patrones de resistencia y sensibilidad	Analizar patrones que puede impactar el tratamiento clínico	Mes 5
Planeación de propuesta	Plantear una propuesta de uso adecuado de antibióticos	Mes 6

6. Resultados

La siguiente tabla presentada es el resultado del análisis de 100 muestras enviadas por la clínica Dover al laboratorio Zoodiagnostic para la realización de cultivos y pruebas de sensibilidad antimicrobiana. El laboratorio devolvió los resultados correspondientes a las 100 muestras, y posteriormente se recopiló y consolidó cada resultado en esta tabla. De estas muestras, 67 mostraron presencia de microorganismos, mientras que en las 33 restantes no se detectaron organismos microbiológicos.

La tabla sintetiza los datos de las muestras positivas, destacando la sensibilidad (S), resistencia (R) e intermedios (I) de los microorganismos a diversos antimicrobianos. Además, se incluyen datos específicos como resistencia extendida a beta-lactamasas (ESBL), presencia de beta-lactamasas (BLAC), y otros factores relevantes relacionados con las características bacterianas. Este análisis permite identificar patrones de resistencia y sensibilidad, proporcionando información clave para la elección de tratamientos antimicrobianos efectivos y para el monitoreo de tendencias en resistencia bacteriana en el ámbito clínico veterinario.

Tabla 5

Recuento de resultados de los cultivos

ANTIMICROBIANO	S	R	I	R*	S*	ESBL	NEG	N / R	BLAC	BLANCO	POS
Ácido Nalidíxico	18	6	1								
Amicacina	21	5	1								
Amox/A Clav	26	5	1	7							
Amp/Sulbactam	27	13	4	7							
Ampicilina	12	25		12				1	5		
Aztreonam	20	6				6					
Cefalotina	20	13	5	4							
Cefepima	19	8	1	4							
Cefazolina	7	1	2	5							
Cefotaxima	15	34		3		3					
Cefoxitina	19	5	1				2				
Ceftazidima	20	6				7					
Ceftiofur	5		2								
Cefuroxima	20	9		4							
Ciprofloxacina	29	25	6								
Clindamicina	2	4	2								
Colistina		1	4								
Daptomicina	13									1	
Enrofloxacina	2		2								
Ertapenem	18	2									
Eritromicina	2	9	1								
Fosfomicina	20	7						7			
Gentamicina	27	10	1								
Imipenem	25	8	2								
Levofloxacina	28	21	7								
Linezolid	11	7									
Meropenem	27	6	3								
Moxifloxacina	8	6									
Nitrofurantoina	28	7								1	
Norfloxacina	15	13	1								
Oxacilina	7	9									
Penicilina	8			4					4		
Pip/Tazo	23	6									
Rifampicina	12	8	1	1							
Screening de Cefoxitina							3				2
Synercid	9	8	1								
Tetraciclina	11	13	1								
Tigeciclina	3	2	2								
Tobramicina	28	9									
Trimet/Sulfa	41	18									
Vancomicina	12	6									

Convenciones:

S = Sensible

N/R = No Informado

Blanco = Dato no disponible, o antimicrobiano no probado

I = Intermedio

R = Resistente

POS = Positivo

NEG = Negativo

ESBL = Betalactamasa de amplio espectro

Blac = Betalactamasa positiva

S = Interpretación predictiva sensible*

R = Interpretación predictiva resistente*

6.1 Análisis de la Tabla de Sensibilidad Antimicrobiana

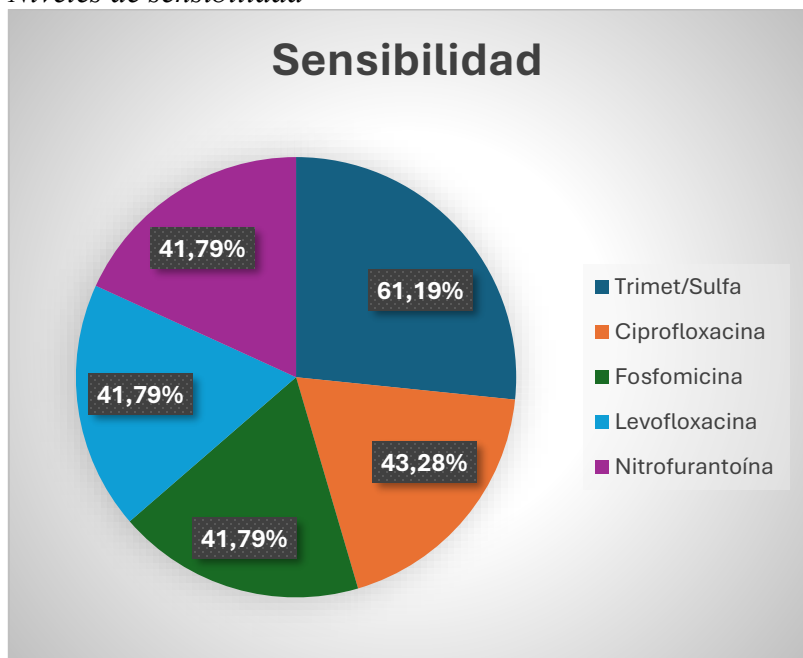
La tabla de sensibilidad antimicrobiana proporcionó información valiosa sobre los antimicrobianos evaluados en pacientes de la clínica Dover durante el periodo de julio de 2023 a julio de 2024. Los resultados clave se resumen a continuación:

6.1.1 Antimicrobianos más efectivos:

Estos datos reflejan los niveles de sensibilidad con relación al total de muestras positivas con presencia de microorganismos (67 muestras).

- **Trimet/Sulfa:** 41 casos sensibles (61,19%), categoría: **sulfonamida**.
- **Ciprofloxacina:** 29 casos sensibles (43,28%), categoría: **quinolona**.
- **Fosfomicina:** 28 casos sensibles (41,79%), categoría: **antibacteriano de amplio espectro**.
- **Levofloxacina:** 28 casos sensibles (41,79%), categoría: **quinolona**.
- **Nitrofurantoína:** 28 casos sensibles (41,79%), categoría: **nitrofurano**.

Tabla 6
Niveles de sensibilidad



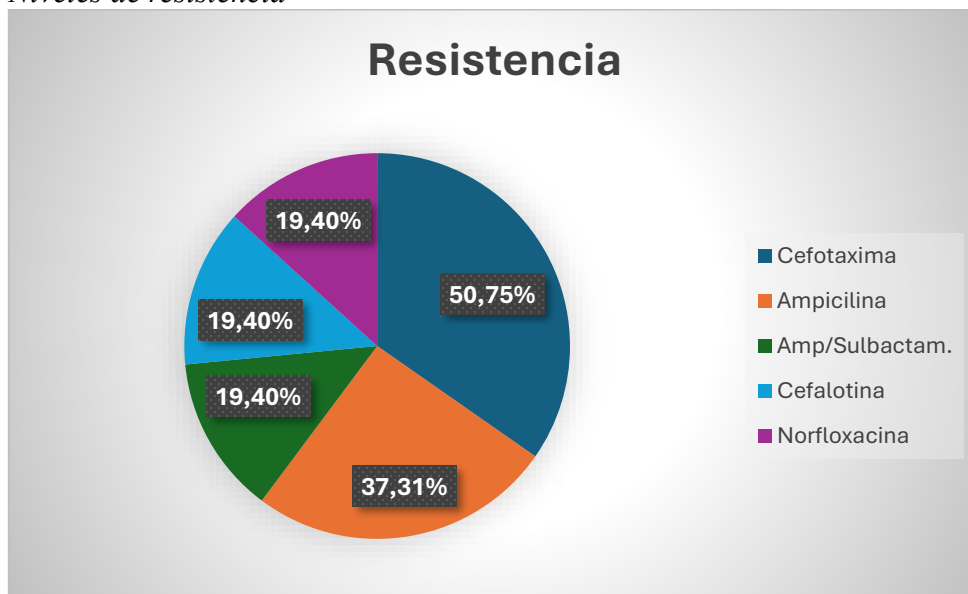
Revisa esta gráfica, has puesto en todos el 20% y arriba eran otros porcentajes. Y el Dato de la Trimet/sulfa era 61.19. Y en todo el documento pon todos los decimales iguales, o todos con punto o todos con coma, arriba los has puesto con punto y en las gráficas con comas

6.1.2 Antimicrobianos con mayor resistencia:

Estos porcentajes reflejan la proporción de resistencia respecto al total de muestras positivas con presencia de microorganismos (67)

- **Cefotaxima:** 34 casos resistentes (50,75%), categoría: **beta-lactámico/cefalosporina de tercera generación.**
- **Ampicilina:** 25 casos resistentes (37,31%), categoría: **beta-lactámico/penicilina.**
- **Amp/Sulbactam:** 13 casos resistentes (19,40%), categoría: **beta-lactámico combinado.**
- **Cefalotina:** 13 casos resistentes (19,40%), categoría: **beta-lactámico/cefalosporina de primera generación.**
- **Norfloxacina:** 13 casos resistentes (19,40%), categoría: **quinolona.**

Tabla 7
Niveles de resistencia



6.2 Análisis de datos de sensibilidad y resistencia antimicrobiana

Del análisis de los datos obtenidos, se observa que los antimicrobianos con mayor efectividad (sensibilidad) incluyen **Trimet/Sulfa (61.19%)**, seguido por **Ciprofloxacina (43.28%)**, **Fosfomicina (41.79%)**, **Levofloxacina (41.79%)**, y **Nitrofurantoína (41.79%)**. Estos fármacos abarcan categorías como sulfonamidas, quinolonas, antibacterianos de amplio espectro, y nitrofuranos. Esto sugiere que, en general, las quinolonas y los antibióticos de amplio espectro mostraron una alta eficacia frente a los microorganismos evaluados.

Por otro lado, los antimicrobianos con mayor porcentaje de resistencia incluyen **Cefotaxima (50.75%)**, **Ampicilina (37.31%)**, y **Amp/Sulbactam (19.40%)**, todos pertenecientes a la categoría de beta-lactámicos, indicando un alto nivel de resistencia bacteriana hacia este grupo. Específicamente, los beta-lactámicos de tercera generación, como la cefotaxima, presentaron la mayor resistencia. Este patrón podría estar relacionado con la selección de cepas resistentes debido al uso frecuente de estos antibióticos.

6.2.1 Datos adicionales:

1. Microorganismos evaluados:

Se analizaron un total de 15 especies bacterianas, destacando las siguientes:

- *E. coli*: 26 casos (la mayoría de ellos urocultivo).
- *S. aureus*: 9 casos, siendo un patógeno común en infecciones.
- *K. pneumoniae* ESBL: 4 casos, mostrando la presencia de cepas con beta-lactamasas de espectro extendido (ESBL).

- *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis* y *Burkholderia cepacia complex*: presentaron menor frecuencia, pero con patrones variados de resistencia.
2. **Porcentaje de resistencia:**
La proporción de cepas resistentes a cada antibiótico varía considerablemente. Por ejemplo, el 50.75% de las cepas evaluadas mostraron resistencia a cefotaxima, mientras que un menor porcentaje mostró resistencia a los antibióticos de amplio espectro o quinolonas.
 3. **Método de evaluación:**
La técnica utilizada fue la **difusión en disco**, un método estándar para evaluar la sensibilidad de los microorganismos a diferentes antibióticos.
 4. **Análisis cruzado por tipo de bacteria:**
Comparando bacterias Gram-positivas y Gram-negativas:
 - **Gram-negativas** (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *P. aeruginosa*): presentaron mayores niveles de resistencia a beta-lactámicos, especialmente en cepas productoras de ESBL.
 - **Gram-positivas** (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.): mostraron patrones de resistencia variados, siendo sensibles a antibióticos como las quinolonas y sulfonamidas.
 5. **Cepas resistentes a múltiples antibióticos:**
Se identificaron cepas multirresistentes, particularmente en *K. pneumoniae* ESBL y *E. coli*, lo que destaca la necesidad de un uso racional de antibióticos en la práctica clínica.
 6. **Evaluación de sinergias o antagonismos:**
Aunque la tabla no incluye pruebas específicas de combinaciones, se observa una baja efectividad en beta-lactámicos combinados como **Amp/Sulbactam** (19.40% de resistencia), lo que podría sugerir la presencia de mecanismos de resistencia adicionales como beta-lactamasas.
 7. **Frecuencia de infecciones causadas por cada bacteria**

Del total de microorganismos aislados, se registraron las siguientes frecuencias de infección:
 - *E. coli*: 26 casos (38,81%), siendo la bacteria más comúnmente identificada, principalmente en infecciones urinarias.
 - *S. aureus*: 9 casos (13,43%), asociado principalmente con infecciones de piel, heridas y tejidos blandos.
 - *K. pneumoniae* ESBL: 4 casos (5,97%), un microorganismo relevante debido a su resistencia mediada por beta-lactamasas de espectro extendido (ESBL).

- *Streptococcus dysgalactiae subspecies dysgalactiae*: 4 casos (5,97%), con infecciones de tipo moderado y escaso crecimiento bacteriano.
- *B. cepacia complex*: 3 casos (4,48%), con abundante crecimiento en dos de ellos.
- *P. mirabilis*: 3 casos (4,48%), frecuente en infecciones urinarias.
- *P. aeruginosa*: 3 casos (4,48%), destacándose en infecciones de heridas y tracto respiratorio.
- *Staphylococcus haemolyticus*: 3 casos (4,48%), con crecimiento escaso y significativo en infecciones superficiales.
- *Staphylococcus epidermidis*: 2 casos (2,99%), asociado a infecciones de bajo impacto o contaminaciones.
- *Staphylococcus intermedius*: 2 casos (2,99%), involucrado en infecciones de piel y tejidos blandos.
- *Enterobacter cloacae*: 2 casos (2,99%), con crecimiento moderado.
- *Streptococcus pneumoniae*: 1 caso (1,49%), con abundante crecimiento, asociado a infecciones respiratorias.
- *Klebsiella aerogenes*: 1 caso (1,49%), identificado en altas concentraciones (>100,000 UFC/ml).
- *Klebsiella oxytoca* ESBL: 1 caso (1,49%), con crecimiento significativo (>100,000 UFC/ml).
- *Staphylococcus schleiferi subespecie schleiferi*: 1 caso (1,49%), con crecimiento moderado.
- *Staphylococcus sciuri*: 1 caso (1,49%), en altas concentraciones (>100,000 UFC/ml).
- *Streptococcus salivarius*: 1 caso (1,49%), con crecimiento elevado (>100,000 UFC/ml).

7. Discusión y conclusiones

Durante el periodo de julio de 2023 a julio de 2024, se llevó a cabo un estudio en la clínica Dover con el objetivo de **determinar la prevalencia de microorganismos con potencial zoonótico** en animales de compañía mediante cultivos microbiológicos. Del análisis de 100 muestras enviadas para cultivo y antibiograma, se identificaron microorganismos como *E. coli* (38,81%), *S.s aureus* (13,43%), y *K. pneumoniae* ESBL (5,97%) entre las especies más prevalentes, destacando su relevancia como agentes potencialmente zoonóticos y su impacto en la salud pública y veterinaria.

Asimismo, se **compararon y analizaron los resultados de los antibiogramas** para identificar los antibióticos más efectivos y los patrones de resistencia. Los fármacos con mayor sensibilidad fueron *Trimet/Sulfa* (61,19%), *Ciprofloxacina* (43,28%), y *Fosfomicina* (41,79%), mientras que los beta-lactámicos como *Cefotaxima* (50,75% de resistencia) y *Ampicilina* (37,31% de resistencia) mostraron los mayores niveles de resistencia. Este análisis destaca la necesidad de implementar estrategias para el uso racional de antimicrobianos y controlar la diseminación de resistencia, especialmente en bacterias multirresistentes como las productoras de ESBL.

Finalmente, se **evaluaron factores de riesgo asociados con la presencia de microorganismos con potencial zoonótico**. Factores como las infecciones urinarias recurrentes (asociadas a *E. coli* y *P. mirabilis*), heridas y lesiones en piel (relacionadas con *S. aureus* y *P. aeruginosa*), y la presencia de cepas multirresistentes (como *K. pneumoniae* ESBL) resaltan la importancia de mantener prácticas de higiene, manejo adecuado de los animales de compañía y monitoreo constante en las clínicas veterinarias para prevenir la transmisión zoonótica y mejorar la salud animal y pública.

El análisis de los resultados de cultivos microbiológicos y antibiogramas realizados en la clínica Dover durante el período de julio de 2023 a julio de 2024 resalta la complejidad de abordar las infecciones en animales de compañía debido a la creciente resistencia antimicrobiana. Los datos muestran que quinolonas, como **Ciprofloxacina** y **Levofloxacina**, junto con sulfonamidas, como **Trimet/Sulfa**, son los antibióticos más efectivos en el manejo de infecciones bacterianas en los pacientes evaluados. Sin embargo, la alta resistencia observada en beta-lactámicos, como **Ampicilina** y **Cefotaxima**, sugiere la necesidad de restringir su uso indiscriminado y priorizar alternativas más efectivas basadas en pruebas de sensibilidad específicas.

El predominio de microorganismos Gram-negativos, como *E. coli* y *K. pneumoniae*, en infecciones urinarias, y de Gram-positivos, como *S. aureus*, en infecciones de piel y tejidos blandos, evidencia patrones específicos de sensibilidad y resistencia según el tipo de bacteria. Además, la identificación de cepas resistentes a múltiples antibióticos, especialmente entre bacterias con potencial zoonótico, subraya el riesgo tanto para los animales como para la salud pública.

Los resultados reflejan que las infecciones en perros geriátricos y gatos jóvenes fueron las más frecuentes, lo que podría estar asociado con factores como inmunocompromiso o condiciones subyacentes. Este hallazgo enfatiza la importancia de integrar estrategias de prevención, diagnóstico temprano y monitoreo constante para reducir la incidencia de infecciones recurrentes y mejorar los resultados clínicos.

Conclusiones

1. Las quinolonas, como **Ciprofloxacina** y **Levofloxacina**, junto con **Trimet/Sulfa**, son las opciones más efectivas para tratar infecciones bacterianas en animales de compañía.
2. Beta-lactámicos, como **Ampicilina** y **Cefotaxima**, mostraron los mayores niveles de resistencia, indicando la necesidad de su uso racional.
3. *E. coli* y *S. aureus* fueron los microorganismos más frecuentemente asociados con infecciones, especialmente urinarias y de piel.
4. Las infecciones urinarias presentaron mayor resistencia, probablemente por la exposición recurrente a antimicrobianos comunes en el tratamiento empírico.

5. Gram-negativos, como *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*, mostraron mayor resistencia a beta-lactámicos, resaltando la necesidad de enfoques más específicos en su manejo.
6. Las infecciones de piel causadas por Gram-positivos, como *S. aureus*, respondieron mejor a quinolonas, destacando su efectividad en estos casos.
7. Los perros mayores de 9 años y los gatos jóvenes fueron los más afectados, lo que sugiere la necesidad de monitoreo especial en estos grupos.
8. Las bacterias con potencial zoonótico representan un riesgo significativo, reforzando la importancia de la bioseguridad y la educación para propietarios de animales.
9. La evaluación constante de patrones de sensibilidad y resistencia debe ser una práctica regular para guiar el uso racional de antimicrobianos.
10. La implementación de estrategias preventivas, como vacunación y control de infecciones, es crucial para reducir la dependencia de los antimicrobianos y prevenir la aparición de resistencia.

8. Bibliografía

- Aarestrup, F.M. (2005). Veterinary drug usage and antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 96(4), 271-281.
- AbuOun, M., Stubberfield, E.J., Duggett, N. A., Kirchner, M., Dormer, L., Nunez-Garcia, J., Hunt, T., Rogers, J., Hawkins, G., Radford, A., Teale, C. & Anjum, M.F. (2018). *mcr-1* and *mcr-2* variant genes identified in *Moraxella* species isolated from pigs in Great Britain from 2014 to 2015. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(10), 2904-2906. <https://doi.org/10.1093/jac/dky255>
- Aghamohammad, S. & Rohani, M. (2023). Antibiotic resistance and the alternatives to conventional antibiotics: The role of probiotics and microbiota in combating antimicrobial resistance. *Microbiological research*, 267, 127275. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127275>
- Al-Kubaisy, S.H., Hussein, R.A. & Al-Ouqaili, M. (2021). Molecular Screening of Ambler class C and extended-spectrum β -lactamases in multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and selected species of Enterobacteriaceae. *International Journal Of Pharmaceutical Research*, 12(03). <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.03.506>
- Becker, B. & Cooper, M.A. (2013). Aminoglycoside antibiotics in the 21st century ACS Chemical Biology, 8 (1), pp. 105-115.
- Bolard, A., Plésiat, P. & Jeannot, K. (2018). Mutations in Gene *fusA1* as a Novel Mechanism of Aminoglycoside Resistance in Clinical Strains of *Pseudomonas aeruginosa*.

Antimicrobial Agents And Chemotherapy, 62(2). <https://doi.org/10.1128/aac.01835-17>

- Borowiak, M., Fischer, J., Hammerl, J. A., Hendriksen, R.S., Szabo, I., Malorny, B., Kreienbrock, L. & Kaspar, H. (2017). Identification of a novel transposon-associated phosphoethanolamine transferase gene, *mcr-5*, conferring colistin resistance in *d-tartrate* fermenting *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(12), 3317-3324. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx327>
- Bush, K. (2018). Past and present perspectives on β -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(10), e01776-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01776-17>
- Browne, A.J., Chipeta, M.G., Haines–Woodhouse, G., Kumaran, E.A.P., Hamadani, B.H.K., Zarea, S., Henry, N.J., Deshpande, A., Reiner, R.C., Day, N., López, A.D., Dunachie, S., Moore, C.E., Stergachis, A., Hay, S.I. & Dolecek, C. (2021). Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000–18: a spatial modelling study. *The Lancet Planetary Health*, 5(12), e893-e904. [https://doi.org/10.1016/s2542-5196\(21\)00280-1](https://doi.org/10.1016/s2542-5196(21)00280-1)
- Carattoli, A., Villa, L., Feudi, C., Curcio, L., Orsini, S., Luppi, A., Tosini, F., Pezzella, C., Garofalo, C., Di Pilato, V., Arena, S. & Fortini, D. (2017). Novel plasmid-mediated colistin resistance *mcr-4* gene in *Salmonella* and *Escherichia coli*, Italy 2013, Spain and Belgium, 2015 to 2016. *Eurosurveillance*, 22(31), 30589. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.31.30589>
- Carroll, L.M., Gaballa, A., Guldemann, C., Sullivan, G., Henderson, L.O. & C. Wiedmann, M. (2019). Identification of novel mobilized colistin resistance gene *mcr-9* in a multidrug-resistant, colistin-susceptible *Salmonella enterica* serotype *Typhimurium* isolate. *mBio*, 10(3), e00853-19.
- Davies, J. & Davies, D. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74(3), 417-433.
- Delcour, A.H. (2009). Outer membrane permeability and antibiotic resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, 1794(5), 808-816.
- Dinos, G.P. (2017). The macrolide antibiotic renaissance. *British Journal of Pharmacology*, 174(18), 2967-2983.
- Fernández, L. & Hancock, R.E.W. (2012). Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(4), 661-681.
- Grossman, T.H. (2016). Grossman Tetracycline antibiotics and resistance Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 6 (4), Article a025387

- Gunn, J.S. (2008). The Salmonella PmrAB regulon: lipopolysaccharide modifications, antimicrobial peptide resistance and more. *Trends in Microbiology*, 16(6), 284-290.
- Hurdle, J.G., O'Neill, A.J., Chopra, I. & Lee, R.E. (2011). Targeting bacterial membrane function: An underexploited mechanism for treating persistent infections. *Nature Reviews Microbiology*, 9(1), 62-75. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2474>
- Jean, S.S., Hsueh, P.R. & Lee, W.S. (2015). The First Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Isolate in Taiwan: Mobilized Promoterless bla_{KPC-2} on In-F126-like Plasmids. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 3(2), 117-122. doi:10.1016/j.jgar.2015.02.004
- Landers, T.F., Cohen, B., Wittum, T.E. & Larson, E.L. (2012). A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. *Public Health Reports*, 127(1), 4-22.
- Li, X.Z., Plésiat, P. & Nikaido, H. (2015). The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(2), 337-418. <https://doi.org/10.1128/CMR.00117-14>
- Liu, Y.Y., Wang, Y., Walsh, T.R., Yi, L.X., Zhang, R., Spencer, J., Doi, Y., Tian, G., Dong, B., Huang, X., Yu, L.F., Gu, D., Ren, H., Chen, X., Lv, L., He, D., Zhou, H., Liang, Z., Liu, J.H. & Shen, J. (2016). Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(2), 161-168. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)
- Manyi-Loh, C., Mamphweli, S., Meyer, E. & Okoh, A. (2018). Antibiotic use in agriculture and its consequential resistance in environmental sources: Potential public health implications. *Molecules*, 23(4), 795.
- Marshall, B.M. & Levy, S.B. (2011). Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(4), 718-733.
- Martínez, A., Blanchard, J. S. & Kim, J. (2009). The role of isoniazid in the treatment of tuberculosis: Mechanisms of action and resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 64(4), 415-423. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp210>
- McEwen, S.A. & Collignon, P.J. (2018). Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectrum*. (2). doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017.
- Needham, B.D. & Trent, M.S. (2013). Fortifying the barrier: the impact of lipid A remodelling on bacterial pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, 11(7), 467-481.
- Nikaido, H. & Pagès, J.M. (2012). Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 36(2), 340-363.

- Olaitan, A.O., Morand, S. & Rolain, J.M. (2014). Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 5, 643.
- O'Neill, J. (2016). *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*. Wellcome Trust and HM Government.
- Pages, J.M., James, C.E. & Winterhalter, M. (2008). The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nature Reviews Microbiology*, 6(12), 893-903.
- Phillips, M.K. & Harding, S.E. (2018). Antimicrobial resistance (AMR) nanomachines—mechanisms for fluoroquinolone and glycopeptide recognition, efflux and/or deactivation. *Biophysical Reviews*, 10(2), 347–362. <https://doi.org/10.1007/s12551-018-0404-9>
- Prescott, J.F. (2017). History and Current Use of Antimicrobial Drugs in Veterinary Medicine. *Microbiol Spectrum*. 5(6). doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0002-2017.
- Rodríguez, J., Fernández, R. & Martínez, P. (2020). Zonas propensas al crecimiento bacteriano y su impacto en la resistencia antimicrobiana. *Revista Salud Pública y Medio Ambiente*, 34(2), 145-160.
- Sarkar, S., Hutton, M.L. & Vagenas, D. (2017). The Role of Glycopeptides in the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. In C. Savvides (Ed.), MRSA (pp. 99-112). Cham: Springer. doi:10.1007/978-3-319-44766-4_6
- Singer, R.S., Ward, M.P. & Maldonado, G. (2016). Can landscape ecology untangle the complexity of antibiotic resistance? *Nature Reviews Microbiology*, 4(12), 943-952.
- Van Duijkeren, E, Schink, A.K., Roberts, M.C., Wang, Y. & Schwarz, S. (2018). Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. *Microbiology Spectrum*. 6(1). doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0019-2017.
- Van Duin, D. & Doi, Y. (2017). The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence*, 8(4), 460-469. doi:10.1080/21505594.2016.1222343
- Vasoo, S., Barreto, J.N., Tosh, P.K. & Barry, M.A. (2015). Pseudomonas aeruginosa Infections in the Intensive Care Unit. In S. S. Kalil & M. S. Murthy (Eds.), Antimicrobial Stewardship (pp. 189-211). Cham: Springer. doi:10.1007/978-3-319-15389-4_12
- Wainwright, M. (1991). Streptomycin: discovery and resultant controversy. *History and Philosophy of the Life Sciences*, 13(1), 97-124.

- Wang, C., Feng, Y., Liu, L., Wei, L., Kang, M., Zong, Z. & Wu, W. (2020). Identification of novel mobile colistin resistance gene *mcr-10*. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 508-516.
- Wang, X., Wang, Y., Zhou, Y., Li, J., Yin, W., Wang, S., Zhang, S., Shen, Y., Zhang, R., Wang, Y., Deng, F., Wu, C., Walsh, T.R., Shen, J. & Wang, Y. (2018). Emergence of a novel mobile colistin resistance gene, *mcr-8*, in NDM-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Emerging Microbes & Infections*, 7(1), 122. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0124-z>
- WHO (2023). World Health Organization. *Resistencia a los antimicrobianos*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance#:~:text=La%20resistencia%20a%20los%20antimicrobianos%20tiene%20un%20costo%20considerable%20para,atenci%C3%B3n%20m%C3%A1s%20cara%20e%20intensiva>
- WOAH (2024). World Organisation for Animal Health. *Resistencia a los antimicrobianos - OMSA - Organización Mundial de Sanidad Animal*. OMSA - Organización Mundial de Sanidad Animal. <https://www.woah.org/es/que-hacemos/iniciativas-mundiales/resistencia-a-los-antimicrobianos/>
- World Health Organization. (2015). Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO.
- Wright, G.D. (2005). Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(10), 1451-1470.
- Xavier, B.B., Lammens, C., Ruhul, R., Kumar-Singh, S., Butaye, P., Goossens, H. & Malhotra-Kumar, S. (2016). Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016. *Eurosurveillance*, 21(27), 30280.
- Yin, W., Li, H., Shen, Y., Liu, Z., Wang, S., Shen, Z., Zhang, R., Walsh, T.R., Shao, B., Wu, C., Zhang, Q., Shen, J. & Wang, Y. (2017). Novel plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-3* in *Escherichia coli*. *mBio*, 8(3), e00543-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.00543-17>