

**USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN DE
INFECCIONES COMO PRECURSOR DE RESISTENCIA BACTERIANA.**

MONOGRAFÍA



Zamantha Gomez Romero

Leonardo Alberto Cárdenas Duarte

Universidad Antonio Nariño

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Circunvalar (Bogotá), Colombia

2023

**USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN DE
INFECCIONES COMO PRECURSOR DE RESISTENCIA BACTERIANA.**

MONOGRAFÍA



Zamantha Gomez Romero

Cod: 10511517916

Leonardo Alberto Cárdenas Duarte

Cod: 10511517470

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de;

Médico Veterinario

Director

Adriana María Pedraza Toscano

Universidad Antonio Nariño

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Circunvalar (Bogotá), Colombia

2023

**RESISTENCIA ANTIMICROBIANA Y SUS IMPLICACIONES EN
MEDICINA VETERINARIA.**

MONOGRAFÍA

Zamantha Gómez Romero

Leonardo Alberto Cárdenas Duarte

TRABAJO DE GRADO APROBADO

Jurado 1

Jurado 2

Jurado 3

Universidad Antonio Nariño

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Circunvalar (Bogotá), Colombia

2023

RESUMEN

De acuerdo con el Centro de Control de enfermedades, o CDC de Estados Unidos más de 2.8 millones de infecciones antibiótico-resistentes ocurren en Estados Unidos cada año, y más de 35 mil personas mueren como resultado de ellas. (CDC, 2019)

Si bien los antibióticos han ayudado a que enfermedades letales sean fácilmente tratadas y han contribuido a que se logren avances en otros campos de la medicina como trasplantes de órganos y quimioterapia, el uso no regulado de los mismos puede traer consecuencias graves a la salud humana y animal.

En los últimos años se ha incrementado la preocupación por la resistencia a los antibióticos tanto en medicina humana y medicina veterinaria lo que ha llevado a preguntarse acerca del uso indiscriminado de los mismos, especialmente por el riesgo asociado a la transferencia zoonótica de patógenos multidroga resistentes (MDR) (Ekakoro et al., 2019; Hopman, Portengen, Heederik et al., 2019). De hecho, más de la mitad de los medicamentos que se prescriben a nivel mundial no tienen un control en su distribución y más del 50% de los pacientes no completan su tratamiento de forma adecuada; esto refuerza el problema, provocando problemas de salud para el paciente y la aparición de microorganismos resistentes a los medicamentos (Kostyanev and Can, 2017).

Optimizar el uso de los antibióticos es crítico para la efectividad del tratamiento de infecciones, así como proteger a los pacientes de daños causados por el uso innecesario de antibióticos, incluyendo resistencia antimicrobiana (CDC, 2019). En este trabajo se abordó una revisión de los factores implicados en la resistencia a antibióticos en veterinaria, así como los principales modelos de optimización utilizados en animales de compañía y de consumo con la literatura disponible y actualizada.

TABLA DE CONTENIDO.

CAPÍTULO 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
CAPÍTULO 2. JUSTIFICACIÓN	7
CAPÍTULO 3. OBJETIVOS	8
CAPÍTULO 4. METODOLOGÍA	9
CAPÍTULO 5. MARCO TEÓRICO	10
5.1 Relevancia del problema	10
5.2 Antibióticos	11
5.2.2 Uso de antibióticos en medicina veterinaria	12
5.3 Breve reseña histórica de RAM	14
5.4. Tipos de Resistencia Bacteriana	15
5.4.1 Resistencia intrínseca	15
5.4.2 Resistencia adquirida	16
5.5 Causas de resistencia	21
5.6 Impacto en veterinaria	21
5.7 Prácticas adecuadas	23
5.8 Programas de vigilancia	23
CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN	25
CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES	31
CAPÍTULO 8. BIBLIOGRAFÍA	32

CAPÍTULO 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si el programa de administración de uso de antibióticos fuera implementado el monitoreado en todos los países y el solicitar un antibiograma para saber a que es resistente un patógeno ¿se lograría una optimización del uso de antibióticos?

Se sabe que existen muchos escenarios en la medicina veterinaria, desde la polifarmacia hasta el uso incorrecto de pruebas microbiológicas para determinar la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de los antibióticos. Las variables a considerar son incontables, sin embargo, el comenzar a estandarizar los procesos dentro de la práctica médica veterinaria puede contribuir a optimizar el uso. Para que se logre la optimización sostenible del uso de antibióticos se debe enfocar el problema desde dos frentes: por un lado tenemos el de la práctica en la clínica veterinaria y por el otro lado la práctica del propietario, la cual también contempla aspectos como la función zootécnica y el resultado esperado por el propietario.

CAPÍTULO 2. JUSTIFICACIÓN

Desde hace muchos años los profesionales de la salud hacen uso indiscriminado de antibióticos para resolver el sobrecrecimiento de bacterias causantes de múltiples tipos de infecciones, pero a través del tiempo se ha vuelto un grave problema a nivel mundial ya que al recetar a los pacientes con este tipo de fármacos, hacer tratamientos o manejar dosis inadecuadas empeora más esta situación, ya que, los tratamientos no tienen la evolución esperada empeorando cada vez más la situación y agotando las opciones terapéuticas lo que hace que el control o resolución de enfermedades sea cada vez más difícil (Alós, 2015).

Esta monografía tiene el fin de llevar un análisis de los principales factores relacionados con agentes patógenos y su resistencia, así como una revisión de los modelos de optimización de uso de antibióticos tanto en animales de consumo como de compañía, reagrupando información científica para tener conocimiento sólido, para obtener un panorama actual del problema que permita plantear posibles soluciones en el futuro.

CAPÍTULO 3. OBJETIVOS

1. Objetivo general:

Realizar una revisión bibliográfica amplia, con la que se pretende evidenciar cuáles son los principales factores que favorecen la resistencia antimicrobiana en medicina veterinaria.

2. Objetivos específicos:

1.1 Recopilar información precisa sobre la forma en que se puede producir resistencias multidroga en patógenos en la práctica clínica de la medicina veterinaria y zootecnia.

1.2 Reconocer los principales factores relacionados con la resistencia multidroga en agentes patógenos

1.3 Describir a partir de la información obtenida las causas, tipos y formas de difusión de la resistencia multidroga en patógenos en medicina veterinaria y zootecnia.

CAPÍTULO 4. METODOLOGÍA

En el presente trabajo se tomaron 86 artículos con fecha de publicación no mayor a 20 años que nos puedan orientar hacia la conjugación de un concepto más claro sobre cómo el mal uso de los antibióticos puede llevar a crear resistencia en algunos patógenos lo cual agota la disponibilidad de moléculas que puedan actuar de forma adecuada frente a bacterias lo cual reduce las opciones terapéuticas.

Estos artículos fueron tomados de diferentes bases de datos específicas para medicina veterinaria (Vet Med Resource, AHPC (The Animal Health & Production Compendium), CAB eBooks) y otras multidisciplinarias (PubMed, ScienceDirect, Scielo) en idiomas inglés, español y portugués.

Los artículos utilizados se eligieron bajo el criterio de cumplimiento con los objetivos de la investigación, donde se emplearon como palabras claves: resistencia bacteriana, antibióticos, medicina veterinaria

CAPÍTULO 5. MARCO TEÓRICO

5.1 Relevancia del problema

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) representa un desafío crucial para la eficacia de los tratamientos con antibióticos tanto para humanos como para animales. Un microorganismo presenta resistencia cuando ya no responde eficazmente al tratamiento antibiótico que originalmente surtía efecto, debido principalmente a exposiciones fallidas o prolongadas del antimicrobiano (McEwen and Collignon, 2018). La creciente prevalencia de resistencia y la aparición de patógenos resistentes a múltiples fármacos plantean grandes amenazas para las comunidades. Más de dos millones de personas presentan infecciones, y se estima que al menos 23 mil personas mueren cada año debido a la RAM en EE.UU. (CDC, 2013). Para 2050, se estima que 10 millones de muertes anuales serán atribuibles a la resistencia antimicrobiana, con un costo económico acumulativo que podría llegar a los 100 billones de dólares (USD) a nivel mundial, si no se toman las medidas adecuadas (Ma et al., 2019).

En 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó su primera lista de "patógenos prioritarios" resistentes a los antibióticos, que incluía a doce microorganismos resistentes a antibióticos, con el objetivo de abordar la importancia de reconocerlos e instar al desarrollo de nuevas terapias antimicrobianas (WHO, 2017). El tracto gastrointestinal de humanos y animales, especialmente aquellos que reciben antibióticos, suele funcionar como un reservorio significativo de estos microorganismos (van den Bogaard & Stobberingh, 2000). La transmisión de RAM puede producirse fácilmente a través de agua contaminada, alimentos, desechos o cualquier otro entorno. La industria animal puede desempeñar un papel crucial en la aparición y transmisión de microorganismos resistentes, ya que en los países desarrollados alrededor del 50 al 80% del uso total de antibióticos corresponde al ganado, mientras que el uso de otros antimicrobianos recae principalmente en aves de corral, cerdos y bovinos (Cully, 2014; Cuong et al., 2018). Las mayores tasas de resistencia se detectan en los antibióticos comúnmente utilizados en la industria animal, como las tetraciclinas, las sulfonamidas, las penicilinas (van Boeckel et al., 2019) y polimixinas en casos como el de Colombia según la resolución 00022747 de 2018 expedida por el ICA.

5.2 Antibióticos

Los antibióticos son agentes comúnmente utilizados en la atención médica moderna. Sin embargo, no fue siempre así. Desde la antigüedad, las personas buscaban formas de tratar a los enfermos con infecciones. Se pensaba que tintes, mohos e incluso metales pesados eran prometedores para la curación de estas infecciones (Gould, 2016). Con el desarrollo científico en microbiología, se descubrieron microorganismos con importancia médica debido principalmente a su carácter patógeno, entre los que se encuentran bacterias, virus, hongos y parásitos (Kostyanev & Can, 2017). Los antibióticos son compuestos que tienen como blanco a las bacterias y que, por tanto, están destinados a tratar y prevenir infecciones bacterianas, a diferencia de otros antimicrobianos como los antifúngicos o los antivirales que tienen como blanco hongos y virus, respectivamente.

5.2.1 Clasificación de antibióticos

La farmacología detrás de los antibióticos incluye la destrucción de la célula bacteriana, ya sea evitando su multiplicación o cambiando una función o proceso celular necesario dentro de la misma. Los agentes antibióticos se agrupan clásicamente en dos categorías principales, según su efecto *in vitro* sobre las bacterias: bactericidas y bacteriostáticos (Karam et al., 2016). En la tabla 1, se encuentran algunos ejemplos de fármacos de ambas categorías y sus familias.

Además, los antibióticos también pueden clasificarse de acuerdo con su espectro de actividad, es decir, si son agentes de espectro reducido, amplio o extendido. Los agentes de espectro reducido (por ejemplo, penicilina G) afectan principalmente a las bacterias Gram positivas. Los antibióticos de amplio espectro, como las tetraciclinas y el cloranfenicol, afectan tanto a las bacterias Gram positivas como a algunas Gram negativas, tanto aerobias como anaerobias. Por otro lado, los antibióticos de espectro extendido como el ácido clavulánico y el sulbactam, pueden atacar a bacterias que presentan resistencia a otros agentes por inactivación enzimática como las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) (Wright, 2005; Martín-Aragón, 2011).

Tabla 1

Ejemplos de familias de antibióticos bacteriostáticos y bactericidas y sus principales representantes. (Del Arco, 2014)

Bacteriostáticos		Bactericidas	
Subcategoría	Ejemplo	Subcategoría	Ejemplo
Gliciliclinas	Tigeciclina	Aminoglucósidos	Tobramicina Gentamicina Amikacina
Tetraciclinas	Doxiciclina Minociclina	β -lactámicos: Penicilinas Cefalosporinas Carbapenems	Amoxicilina Cefazolina Meropenem
Lincosamidas	Clindamicina	Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina Levofloxacina Moxifloxacina
Macrólidos	Azitromicina Claritromicina Eritromicina	Glicopéptidos Nitrofuranos	Vancomicina Nitrofurantoína
Oxazolidinonas	Linezolid	Lipopéptidos cíclicos	Daptomicina
Sulfonamidas	Sulfametoxazol	Nitroimidazoles	Metronidazol

5.2.2 Uso de antibióticos en medicina veterinaria

En medicina veterinaria, la penicilina se usó ampliamente durante la Segunda Guerra Mundial para tratar la mastitis bovina (Gustafson & Bowen, 1997). A mediados de los años 40, se documentaron mejoras en el crecimiento de los pollos después de ser alimentados con

estreptomycin (Moore & Evenson, 1946). Estas observaciones pronto se reconocieron como mejoras en la cría de animales de consumo y se convirtieron en una práctica común; en 1949 se publicó un estudio sobre aumento en el crecimiento de pollos y cerdos que fueron alimentados con clortetraciclina (también conocida como aureomicina) (Stokstad & Jukes, 1949). En la década de 1950, se observaron efectos positivos similares de otros antimicrobianos en ganado vacuno, pollos y cerdos destinados al consumo (Jukes, 1950). En 1951, la FDA aprobó el uso de promotores de crecimiento antimicrobianos (PCB) (AGP) en alimentación animal en EE.UU. (Xiong et al., 2018). El uso generalizado de antimicrobianos en alimentación animal aumentó a medida que disminuyeron los costos de fabricación y producción. Las dosis subterapéuticas mejoraron las tasas de crecimiento y la alimentación suplementada redujo la mortalidad (Teillant & Laxminarayan, 2015). Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Asociación Médica Estadounidense y la Asociación Estadounidense de Salud Pública han instado a prohibir el uso de antibióticos como promotores de crecimiento en animales de consumo, argumentando que su uso conduce a diversos efectos negativos sobre la salud en humanos (Graham et al., 2007).

Por otro lado, en caso de enfermedades infecciosas, elegir un tratamiento eficaz se ha dificultado debido precisamente al creciente desarrollo de resistencia a antibióticos. Esto sumado al hecho de que, a menudo, pacientes veterinarios infectados con bacterias anaerobias presentan otras bacterias oportunistas que se encuentran en el mismo sitio de la infección (tanto aerobias como anaerobias facultativas) (Lawhon et al., 2013).

Actualmente, el consumo de antimicrobianos en animales es el doble que el utilizado por seres humanos (WHO, 2017). El promedio de consumo global de antibióticos es de 172, 148 y 45 mg por cada kilogramo de masa porcina, avícola y bovina, respectivamente. Para 2010, se utilizaron más de 63 mil toneladas de antimicrobianos en animales de consumo, y se estima que para 2030 habrá un aumento aproximado del 67% (van Boeckel et al., 2015). China es el más grande productor y consumidor de antimicrobianos del mundo, y se estima que utiliza alrededor de 97 mil toneladas anuales en agricultura animal (Hu & Cheng, 2014).

En 2017, una comisión conjunta de la Unión Europea (UE) sobre el uso de antimicrobianos en agricultura informó que 31 países de la UE utilizaron entre 3821 y 8927

toneladas de estos agentes durante ese año (EMA, 2019). Las penicilinas, macrólidos y fluoroquinolonas fueron las clases de antibióticos más utilizadas para el consumo humano, mientras que las tetraciclinas, penicilinas y sulfonamidas fueron las más frecuentes para uso animal. El uso promedio de cefalosporinas de tercera y cuarta generación en personas fue de 3.8 y en ganado de 0.2 mg/kg, respectivamente. Estas son efectivas contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, incluidas *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium* y *Salmonella infantis*, habituales en producción y engorde avícola (Assoumy et al., 2021).

La resistencia a cefalosporinas en *E. coli* invasiva en humanos se informó por primera vez en 2013 y se relacionó con el uso excesivo de estos antibióticos en alimentación animal (EFSA, 2017). La OMS clasifica a estos fármacos como antimicrobianos de máxima prioridad en la lista de importancia crítica para la medicina humana (AIC) (WHO, 2019). Una encuesta a clínicas de Países Bajos en los años 2009-2011, mostró que el uso de cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas (también en la AIC) correspondía al 18% del total de los antibióticos del país (Hopman, Portengen, Heederik et al., 2019).

5.3 Breve reseña histórica de RAM

Si bien los antibióticos han ayudado a que enfermedades letales sean fácilmente tratadas y han contribuido a que se logren avances en otros campos de la medicina como trasplantes de órganos y quimioterapia, su uso no regulado puede traer consecuencias graves a la salud tanto en el campo de la medicina humana como en la medicina veterinaria (Xiong et al., 2018).

Cuando se introdujeron los antibióticos por primera vez a mediados del siglo pasado, fueron aclamados como medicamentos maravillosos. Tanto pacientes como médicos estaban asombrados por el efecto casi milagroso de estos fármacos en infecciones bacterianas graves. A mediados del siglo XX, el rápido desarrollo de nuevos antibióticos representó una gran variedad de opciones para tratar con éxito una amplia gama de infecciones bacterianas (Zinner, 2007).

Sin embargo, con la aparición de nuevos antibióticos también se observaron problemas relacionados con el mal manejo de los mismos, principalmente por su uso excesivo y sobre prescripción. Poco después de los primeros años del uso de la penicilina, los estafilococos rápidamente se volvieron resistentes a la misma (Zinner, 2007). En 1960, investigadores de Harvard informaron de una cepa de *Streptococcus pneumoniae* que presentaba resistencia a la penicilina (Kislak et al., 1965). Desde entonces, más y más bacterias han desarrollado resistencia a otros antibióticos a los que antes eran susceptibles.

Aunque la administración inadecuada de antimicrobianos ha mermado significativamente, reducir el uso de los mismos no ha resultado necesariamente en la disminución de los niveles de resistencia. Mientras que determinados patógenos mantienen una resistencia similar, hay otros que han aumentado la misma. Por ejemplo, la resistencia a la penicilina por parte de *S. pneumoniae* ha disminuido, sin embargo, la resistencia a los macrólidos se ha mantenido (Soulsby, 2005). Varios reportes señalaron el riesgo del uso excesivo y/o inapropiado de los antibióticos en la medicina y en el alimento para animales de consumo humano (Soulsby, 2005).

La crisis actual se ve acentuada por una cartera limitada de nuevos antibióticos, mediada en parte por desincentivos en inversión y desarrollo farmacéutico industrial, así como falta de nuevas dianas y nuevas moléculas con actividad biológica (Alós, 2015).

5.4. Tipos de Resistencia Bacteriana

El sobreuso de antibióticos y antihelmínticos en medicina veterinaria tanto para animales de consumo como para animales de compañía, favorece la resistencia tanto intrínseca como adquirida a estas sustancias (Geary et al., 2010).

5.4.1 Resistencia intrínseca

La resistencia intrínseca es el resultado de características específicas o inherentes al género o especie bacteriana y, a menudo se basa en la ausencia o inaccesibilidad de estructuras diana en las respectivas bacterias, lo que favorece la tolerancia de un fármaco en particular o alguna clase de antimicrobiano. Por ejemplo, la aparición de resistencia a

antibióticos β -lactámicos y glicopéptidos en células bacterianas sin pared como *Mycoplasma* spp. o la resistencia a vancomicina en bacterias Gram negativas debido a la incapacidad de la vancomicina para penetrar la membrana externa de las mismas (Cox and Wright, 2013).

La resistencia intrínseca también puede deberse a la presencia de sistemas de explotación o producción de enzimas inactivadoras específicas de especie en ciertas bacterias, como el sistema AcrAB-TolC y la producción de AmpC β -lactamasa en *E. coli* (Saad et al., 2016). Otro ejemplo es el de algunas bacterias Gram positivas como los enterococos, que no son dependientes de una vía funcional de síntesis de folato, y en su lugar puede utilizar folatos exógenos. Como consecuencia, son intrínsecamente resistentes a los inhibidores de la vía de folato, como trimetoprim y sulfonamidas (Kostyanev & Can, 2017; Schwarz et al., 2017)

5.4.2 Resistencia adquirida

Además de la resistencia intrínseca, las bacterias pueden obtener la capacidad de resistir la actividad de un agente antimicrobiano que previamente era efectivo (Kostyanev & Can, 2017). A diferencia de la intrínseca, la resistencia adquirida se desarrolla en algunas cepas o subpoblaciones de cada especie bacteriana en particular y puede basarse en una amplia variedad de mecanismos de resistencia presente en diferentes bacterias. Dichos mecanismos de resistencia adquiridos pueden deberse a mutaciones de genes o a la adquisición de genes nuevos y/o extraños, denominados genes de resistencia.

Esta resistencia se desarrolla principalmente debido al uso irracional de fármacos, y sus mecanismos pueden clasificarse en tres categorías principales: i) modificación enzimática o inactivación del agente antimicrobiano, ii) acumulación intracelular reducida de agentes antimicrobianos o iii) alteraciones de los sitios diana en los que actúan los agentes antimicrobianos. (Schwarz et al., 2017).

5.4.2.1 Inactivación enzimática

En el caso de la inactivación enzimática, las bacterias producen enzimas que se unen directamente a la molécula antimicrobiana y la desintegran. Esto se produce comúnmente

por escisión hidrolítica de enlaces específicos dentro de la molécula antibiótica. Una vez las moléculas quedan escindidas no exhiben actividad antimicrobiana. Las enzimas bacterianas que determinan la resistencia suelen pertenecer a grandes superfamilias; muchas de ellas se originaron a partir de enzimas que originalmente tenían otras funciones (Wright, 2005). Los genes responsables de la síntesis de estas enzimas y su variabilidad mutacional a menudo se localizan en elementos genéticos móviles, lo que garantiza la rápida propagación de la resistencia entre los microorganismos (Egorov et al., 2018).

5.4.2.1.1 Degradación de antibióticos por hidrólisis enzimática

Las bacterias han desarrollado varios mecanismos de hidrólisis enzimática para inactivar los antibióticos. Un ejemplo clásico de degradación enzimática es la producción de β -lactamasas que hidrolizan el anillo β -lactámico de las penicilinas. Estas enzimas han evolucionado durante años para hidrolizar una amplia gama de antibióticos que comprenden desde el espectro reducido hasta el extendido (TEM, SHV, CTX-M y NDM), como penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos e incluso, carbapenémicos (Schwarz et al., 2005). Estas β -lactamasas se denominan de espectro extendido (BLEE) y son producidas fundamentalmente por bacilos gramnegativos como *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* (Miranda García, 2013).

Otro ejemplo de inactivación corresponde a la producción bacteriana de macrólido esterasas y fosfomicina epoxidadas. Las primeras inactivan la eritromicina A y la oleandomicina hidrolizando el anillo de lactona (Zieliński et al., 2021), mientras que las segundas actúan sobre el epóxido de la fosfomicina (Wang et al., 2013).

5.4.2.1.2 Inactivación de antibióticos por transferencia de un grupo químico

Algunas bacterias se vuelven resistentes a los antibióticos mediante la adición de grupos funcionales en los sitios activos de acción de los fármacos, lo cual evita la unión del antibiótico a su proteína diana. Por ejemplo, las enzimas modificadoras de aminoglucósidos (acetiltransferasas, fosfotransferasas y nucleotidiltransferasas) catalizan la modificación de restos de diferentes grupos hidroxilo (-OH), amino (-NH₂) o residuos de azúcar del núcleo 2-

desoxiestreptamina en antibióticos como neomicina, kanamicina y gentamicina que causan altos niveles de resistencia a aminoglucósidos (Park et al., 2013; Ramirez and Tolmasky, 2010).

5.4.2.2 Acumulación intracelular de agentes antimicrobianos.

La reducción de la acumulación intracelular de agentes antimicrobianos puede lograrse de dos maneras: por medio de una permeabilidad reducida o por un aumento de bombas de eflujo. Se sabe que ciertas proteínas de membrana externa, llamadas porinas, representan un punto de ingreso para los agentes antimicrobianos para entrar a la célula bacteriana (Wang et al., 2016).

5.4.2.2.1 Permeabilidad reducida

La pared celular de una bacteria Gram negativa es menos permeable a los antibióticos debido a que posee porinas incrustadas en la membrana externa. Las porinas crean canales de tamaño para antibióticos y controlan la tasa de difusión de moléculas de antibióticos grandes. Los niveles de expresión de porinas en la célula bacteriana pueden aumentar hasta 106 copias por célula (Fernández & Hancock, 2012). En algunos casos, las mutaciones que provocan la pérdida, regulación a la baja o reemplazo de porinas limitan la velocidad de difusión de los antibióticos. En general, la pérdida de cualquier porina en particular, inicia una resistencia de bajo nivel. Sin embargo, la acumulación de eventos mutacionales independientes puede causar resistencia de alto nivel (Kostyanov and Can, 2017). Algunas bacterias Gram negativas clínicamente importantes como *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae* spp. y *Pseudomonas aeruginosa* se vuelven resistentes a antibióticos clave como los carbapenémicos o las cefalosporinas mediante alteraciones en las porinas. Mutaciones de porinas como CarO en *A. baumannii*, OmpK36 en *K. pneumoniae* y OprD en *P. aeruginosa* causan resistencia a los carbapenémicos (Fernández-Cuenca et al., 2015; Shen et al., 2015; Wassef et al., 2015). Otro ejemplo de este mecanismo es la expresión de la proteína de membrana OmpF que se encuentra implicada en la absorción de tetraciclinas, β -lactamasas y cloranfenicol en *E. coli* (Bafna et al., 2020).

5.4.2.2.2 Bombas de eflujo aumentado

Las bombas de eflujo son uno de los principales contribuyentes de resistencia en bacterias Gram negativas y se codifican en el cromosoma bacteriano. Las bombas de eflujo pueden tener una especificidad estrecha de sustrato y exportar una única molécula, o pueden ser ampliamente activas y transportar sustratos estructuralmente diferentes (Wang et al., 2016). La sobreexpresión de bombas de eflujo puede resultar en una resistencia moderada a alta a los antibióticos. Existen cinco tipos principales de familias de bombas de eflujo en la membrana bacteriana: I) transportadores de cassette de unión a ATP (o transportadores ABC), II) facilitadores mayores (MFS), III) extrusión de multifármacos y tóxicos (MATE), IV) resistencia pequeña a múltiples fármacos pequeños (SMR) y V) resistencia a división por modulación (RND) (Marchetti et al., 2011). Esta última familia es conocida por sus bombas de eflujo MDR (resistentes a múltiples fármacos) que son en gran parte responsables de la resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. La sobreexpresión de los genes de eflujo generalmente se origina a partir de mutaciones en el control de las redes de eflujo. Por ejemplo, en *Neisseria gonorrhoeae*, una mutación de un solo par de bases provoca una sobreexpresión de la bomba de eflujo y la resistencia a múltiples fármacos (Demczuk et al., 2016). En *E. coli*, la expresión de la del sistema AcrAB-TolC de la familia RND media la resistencia de la bacteria a una amplia gama de antibióticos, como tetraciclinas, fluoroquinolonas, β -lactámicos y macrólidos (Piddock, 2006). Otro ejemplo corresponde a la proteína OmpD expresada en *P. aeruginosa* y relacionada con la absorción de carbapenémicos por bomba de eflujo MexGHI-OmpD (Sakhtah et al., 2016; Schwarz et al., 2017).

5.4.2.3 Alteración de dianas

Las alteraciones en los sitios diana de los agentes antimicrobianos representan el tercer grupo y el más variable de los mecanismos de resistencia. Incluye las modificaciones de tipo mutacionales y químicas, protección de la diana, reemplazo de objetivos sensibles por análogos funcionales pero insensibles y sobreproducción de objetivos sensibles (Schwarz et al., 2014). Algunos ejemplos clínicamente importantes de resistencia bacteriana relacionadas con las modificaciones de sitios diana son:

- Alteraciones en la proteína de unión a penicilina (PBP) producen una afinidad reducida de antibióticos β -lactámicos (Blair et al., 2015): En *Staphylococcus aureus* y otros estafilococos, la adquisición del elemento cromosómico móvil denominado cassette cromosómico estafilocócico (SCCmec), que transporta al gen *mecA* (que codifica a PBP2a), causa resistencia a penicilina y derivados (Yang et al., 2015). En *S. pneumoniae*, las mutaciones en PBP disminuyen la afinidad de los β -lactámicos (Hakenbeck et al., 2012). En *N. gonorrhoeae*, la estructura de mosaico del gen *penA* (que codifica a PBP) está asociado con un alto nivel de resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido (Bellini et al., 2019).
- Cambios en el grosor de la pared celular reducen la actividad de la vancomicina: Una pared celular engrosada en cepas VISA de *S. aureus* (Vancomycin intermedia *S. aureus*) impide la difusión de vancomicina en la célula y provoca resistencia a todos los antibióticos glucopeptídicos (McGuinness et al., 2017).
- Cambios en precursores de la vancomicina inhiben la actividad de la misma: Síntesis de precursores anormales de peptidoglicano con terminaciones D-Ala–D-lactato, en lugar de D-Ala–D-Ala evita la unión de vancomicina a su objetivo (Leung et al., 2009).
- Alteraciones en los sitios de unión de daptomicina confieren resistencia a la misma: La resistencia a la daptomicina en *S. aureus* y *Enterococcus faecium* se adquiere por polimorfismos de un solo nucleótido en el gen de factor de resistencia a multipéptidos (Montero et al., 2008).
- Alteración de la carga negativa de la membrana celular reduce la actividad de polimixinas: la resistencia a la colistina en *K. pneumoniae* se relaciona con mutaciones en el gen *mgrB* o genes que codifican el sistema de dos componentes PhoPQ (Cheong et al., 2020). Estas alteraciones cambian la carga negativa del Lipopolisacárido (LPS) mediante la adición de fosfoetanolamina y reduce la capacidad de la colistina para unirse al LPS.

5.5 Causas de resistencia

Las causas más comunes que pueden aumentar la resistencia a antibióticos son el uso innecesario de los mismos, administración de cantidades inadecuadas, tratamientos con duraciones o blancos erróneos e incluso, combinaciones antibióticas experimentales y aparentemente inofensivas (Beyene et al., 2015; Soulsby, 2005).

Por otro lado, el desarrollo y diseminación de RAM se encuentran mediados por la influencia de factores ambientales y ecológicos, evidenciados en procesos diversos como el aumento rutas de dispersión de patógenos resistentes y su mantenimiento, la evolución de genes de resistencia conocidos, así como el reclutamiento de nuevos genes y la aparición de fuentes de patógenos oportunistas de resistencia (Baquero et al., 2015). La exposición a los antibióticos puede seleccionar bacterias resistentes durante su dispersión, siempre y cuando dichas bacterias puedan crecer en un ambiente externo, como es el caso de muchos patógenos oportunistas como *E. coli*, *K. pneumoniae* y *A. baumannii* (Zhou et al., 2022). Además, el medio ambiente también funciona como fuente de patógenos oportunistas que ya son resistentes, o que pueden adquirir genes de resistencia de otras bacterias asociadas al ser humano y que puedan causar infecciones resistentes en una etapa posterior (Martínez et al., 2015). Aunque tanto los genes de resistencia conocidos como los nuevos pueden reclutarse a partir del resistoma ambiental, es probable que a largo plazo, las consecuencias más graves para la salud se produzcan cuando con la adición de genes de resistencia que actualmente no están presentes en microorganismos patógenos (Bengtsson-Palme et al., 2018).

5.6 Impacto en veterinaria

En el caso de animales utilizados para consumo humano, se ha evidenciado el uso irracional de antibióticos, lo cual ha resaltado la importancia en el control y administración adecuada de los mismos (Soulsby, 2005), debido a que existe la posibilidad de que cantidades mínimas del medicamento y sus residuos permanezcan en tejidos del animal que se destinan al consumo humano y/o subproductos obtenidos del mismo animal. Estos pueden inducir daño a la salud del ser humano y otros eventos perjudiciales, tales como transferencia de bacterias resistentes a antibióticos, alergias, efectos inmunopatológicos, carcinogenicidad (sulfametazina, oxitetraciclina, furazolidona), mutagenicidad, nefropatía (gentamicina), hepatotoxicidad, trastornos reproductivos, toxicidad sobre médula ósea (cloranfenicol) e incluso shock anafiláctico (Darwish et al., 2013).

El uso de enrofloxacin en aves de corral para el tratamiento de enfermedades respiratorias es común y usualmente se le da a toda la parvada en el agua. La administración de este antibiótico de forma continua provoca resistencia por parte de *Campylobacter* y es

considerada una de las causas más comunes de intoxicación por alimentos en humanos aumentando la prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas . Como resultado, la FDA ha prohibido el uso de enrofloxacinas en aves de postura y consumo (Soulsby, 2005).

Aunque algunos procedimientos de tratamiento térmico (como cocción y congelación) de los alimentos de origen animal pueden inactivar o degradar antibióticos (Bacanli and Başaran, 2019; Darwish et al., 2013) tales como β -lactámicos, quinolonas, sulfonamidas, macrólidos, tetraciclinas y aminoglucósidos, estas medidas suelen ser insuficientes (Kostyanev and Can, 2017); por lo cual, es imperativo prevenir este riesgo al racionalizar el uso indiscriminado de antimicrobianos.

En Estados Unidos, el uso de antibióticos en animales para consumo como promotores de crecimiento o para mejorar la eficiencia en su alimentación es visto como un acto irresponsable. Para facilitar el uso correcto de estos agentes, la FDA implementó la directiva veterinaria VFD (Veterinary Feed Directive), diseñada para garantizar el correcto uso de antibióticos entre los productores de carne (Ekakoro et al., 2019).

Adicionalmente, la escasez de expertos en disciplinas clave relacionadas con la administración de antimicrobianos en medicina veterinaria dificulta el desarrollo de pautas de tratamiento antimicrobiano (Puvača, 2022). Las pruebas de diagnóstico también son inferiores a las de la microbiología humana y no brindan suficiente información, lo que dificulta identificar quién está usando productos antimicrobianos y cuándo (Lloyd and Page, 2018).

5.7 Prácticas adecuadas

La administración de antibióticos se define como una serie de acciones coherentes asociadas al beneficio del animal, mientras se minimiza el riesgo de crear resistencia a los mismos. Esto incluye la prescripción prudente de antibióticos, uso y prevención de infecciones mediante el manejo de la salud del animal y el sistema de producción (Gozdzielewska et al., 2020).

Es necesario adoptar prácticas del uso correcto de los antibióticos en todos los sectores del sistema de producción animal con el fin de prolongar la eficacia de los agentes antimicrobianos. La OMS recomienda la restricción del uso de antibióticos como promotores del crecimiento y prevención de enfermedades en animales de producción, esto para preservar la eficacia médica de los antibióticos (WHO, 2017). Sin embargo, se necesita la comprensión de los factores que influyen a los productores ante sus decisiones, actitudes, y percepción, antes de poder intervenir en el uso indiscriminado de antibióticos. Usualmente los productores ven el uso de antibióticos en sus producciones como “discreto”, sin embargo, no quiere decir que este lo sea (Ekakoro et al., 2019).

5.8 Programas de vigilancia

La resistencia antimicrobiana puede ser contenida a través de la vigilancia y administración de los antibióticos mediante diversos mecanismos. Uno de estos mecanismos que potencialmente tiene una aplicación de gran impacto, es el programa de administración de uso de antibióticos que se usa en la medicina humana en países como Estados Unidos o Países Bajos. Este tipo de programas tiene como objetivo gestionar la prescripción de antibióticos para reducir la resistencia antimicrobiana, mejorar la calidad de los tratamientos al estandarizar los procesos y como resultado final la optimización del uso de los antibióticos (Hopman, Portengen, Hulscher et al., 2019).

De acuerdo con Watt y col. (2021), agencias reguladoras a nivel global han desarrollado procedimientos para evaluar los riesgos asociados con el uso de antimicrobianos específicos como parte del proceso de aprobación de medicamentos en medicina veterinaria (Watts et al., 2021). La respectiva consideración de la importancia (categorización de prioridad) de los antimicrobianos para la medicina humana es parte de dicho proceso de evaluación de riesgos. Además, las organizaciones no gubernamentales han desarrollado

esquemas de categorización de antimicrobianos para proteger el uso y la eficacia de estos medicamentos. Sin embargo, los objetivos y métodos de la mayoría de esquemas de categorización varían, dando como resultado categorizaciones finales muy diferentes. Aunque la armonización de estos esquemas aporta claridad a las discusiones y políticas sobre la resistencia antimicrobiana, tiene la desventaja de no tener en cuenta la resistencia y el uso de antimicrobianos a niveles regionales, por lo que se pueden descartar medicamentos potencialmente eficaces de uso clínico en situaciones en las que son totalmente apropiadas (Spellberg et al., 2011).

CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN

Durante los últimos 15 años, los agentes antimicrobianos aprobados para uso veterinario han sido derivados de sustancias ya conocidas. En veterinaria, los antibióticos suelen administrarse por vía oral, parenteral o tópica. Se sabe que los niveles de residuos que se producen a partir de fuentes inyectables son mayores que los que resultan de la

alimentación (Bacanlı and Başaran, 2019). La principal aplicación de los antibióticos en animales está dirigida al tratamiento y prevención de enfermedades como mastitis, artritis, enfermedades respiratorias gastrointestinales y otras infecciones bacterianas (Darwish et al., 2013).

Realizar cultivos y antibiogramas a nivel clínico es técnicamente difícil y costoso y en la mayoría casos puede requerir más tiempo para mostrar resultados; por lo que la mayoría de las enfermedades infecciosas se tratan de forma empírica. En muchas ocasiones cuando se realiza un cultivo, el antibiograma no es viable, debido a la poca respuesta de crecimiento de bacterias anaerobias, haciendo que el estudio no tenga un resultado confiable (Karam et al., 2016).

Adicionalmente, aun cuando se obtienen resultados de susceptibilidad ante agentes antimicrobianos, puede haber dudas en cuanto a los resultados de los cultivos *in vitro* y su aplicación *in vivo*; ya que los resultados clínicos no siempre son coherentes con los resultados del antibiograma. Hay información muy limitada acerca de los criterios para la interpretación de la susceptibilidad a agentes antimicrobianos para correlacionar microorganismos *in vitro*, con la eficacia clínica ante agentes anaerobios en medicina veterinaria (Soulsby, 2005; Wright, 2005; Xiong et al., 2018).

Muchos de los antibióticos utilizados en veterinaria se basan en los hallazgos de medicina humana de la cual son extrapolados (Lawhon *et al.* 2013). El optimizar el uso de los antibióticos es crítico para la efectividad del tratamiento de infecciones, así como para proteger a los pacientes de daños causados por uso innecesario de antibióticos, incluyendo la resistencia antimicrobiana (CDC, 2019).

De acuerdo con estudios realizados por la Universidad de Cornell en Nueva York, la postura de los propietarios con respecto a las prescripciones de los antibióticos por parte del médico veterinario tiene un trasfondo en sus prácticas diarias, motivaciones económicas y un ambiente de usos y costumbres que tienen impacto en cómo se ejecuta la aplicación de los medicamentos. Se tomaron en cuenta varios factores entre ellos el costo, el tiempo de metabolismo de los medicamentos y su forma de excreción, así como su uso en la práctica común. Como resultado, se observó que los propietarios prefirieron tratamientos que no

afectaran la producción de leche y resaltaron su uso prudente, únicamente en caso de ser necesario. Las acciones de agencias sanitarias a través del programa de administración de antibióticos ayudan a que las acciones vayan permeando diferentes áreas hasta el nivel de praxis diaria de los propietarios, lo cual a lo largo del tiempo se practica más como costumbre que como una política de salud del estado (Vasquez et al., 2019).

En su estudio retrospectivo transversal de 2015 se planteó evaluar el uso racional de fármacos en medicina veterinaria y comparar los diferentes medicamentos que se usan para los tratamientos más comunes en animales enfermos, en el Hospital de Enseñanza del Colegio de Medicina Veterinaria y Agricultura (CVMA-VTH) y la clínica veterinaria Ada District en Etiopía central (Beyene et al., 2015). Las muestras fueron seleccionadas utilizando un método de muestreo aleatorio sistemático, dicho muestreo fue el encuentro con los pacientes para el tratamiento de enfermedades agudas y/o crónicas. El estudio se llevó a cabo en animales de consumo (ovejas, vacas, cabras y aves de postura, de todas edades y sexo). Se recolectaron 1819 recetas que contenían características de los pacientes, signos clínicos, diagnóstico, tratamiento prescrito, administración y duración del mismo. La evaluación del uso racional de fármacos se basó en las prescripciones en general, y de antibióticos y antihelmínticos para los casos diagnosticados, respectivamente (Beyene et al., 2015).

El estudio mostró que se prescribieron 2235 productos, con un número promedio de fármaco por prescripción de 1.23 y un máximo de 5. Dentro de estos, 1216 (54.4%) fueron antibióticos, 869 (38.9%) antihelmínticos y 150 (6.7%) otros fármacos. Se demostró que se prescribieron antibióticos, antihelmínticos, antibióticos con antihelmínticos en combinación, antibióticos con otros fármacos y antihelmínticos con diferentes fármacos. Los autores concluyeron que los hallazgos en las prescripciones muestran que hubo problemas en el correcto diagnóstico y la disponibilidad de una guía de tratamientos y procedimientos estandarizados de medicina veterinaria, lo cual puede conducir al uso incorrecto de los fármacos y su prescripción; sin embargo, se demostró que la polifarmacia no fue un problema (Beyene et al., 2015). Estas conclusiones toman importancia ya que los sujetos de estudio eran animales destinados al consumo humano, que pueden albergar residuos de los fármacos que se utilizan, los cuales pueden causar daño a la salud del humano.

En una investigación de 2013 de Lawhon y colaboradores, se realizó una búsqueda en la base de datos del hospital de enseñanza de medicina veterinaria de la Universidad de Texas (TAMU VMTH) de historias clínicas de pacientes con cultivos anaerobios positivos. Se recolectó información de cada paciente, incluyendo el sitio de donde se obtuvo el cultivo, si se tomó el cultivo por necropsia, datos del cultivo, número de organismos anaerobios aislados, aerobios, especies aisladas, si se realizó antibiograma o no, resultados de los antibiogramas e historial de antibióticos administrados al paciente (antes de su admisión al hospital) (Lawhon et al., 2013).

Los resultados evidenciaron que de 12,835 cultivos colectados de pacientes (caninos, felinos y equinos), 4,018 fueron cultivos anaerobios. Dentro de estos cultivos, 2,943 fueron tomados del paciente *in vivo*, 904 fueron tomados durante la necropsia y 171 fueron cultivos de sangre. Del total de cultivos anaerobios, 368 (9.2%) fueron positivos al crecimiento de bacterias anaerobias. La especie más aislada en perros y caballos fue *Clostridium perfringens*, seguida de *Clostridium* spp. Otros microorganismos aislados en perros fueron *Bacteroides* spp. y *Bacteroides fragilis*. En gatos, la especie mayoritaria fue *C. perfringens*, seguida de *B. fragilis*. Las muestras de cultivo más comunes procedían principalmente de fluido abdominal, contenido intestinal y abscesos.

Además, se tomaron muestras de pacientes que fueron llevados al laboratorio y se les realizaron antibiogramas; estos resultados fueron interpretados con base en los criterios publicados para ensayos de susceptibilidad de bacterias anaerobias (Citron and Hecht, 2011); se observó que 1/145 cultivos fueron resistentes a Amoxicilina y Ácido Clavulánico, 7/77 fueron resistentes a ampicilina, 4/242 fueron resistentes a cloranfenicol, 12/158 fueron resistentes a Clindamicina, 10/247 a metronidazol y 54/243 a penicilina. Se llegó a la conclusión de que a pesar de que las pruebas de CMI, muestran que aparentemente no hay una tendencia al alza de la resistencia microbiana a los antibióticos, las pruebas realizadas no tienen la sensibilidad necesaria para obtener un valor cercano a la realidad, por lo que puede

que los resultados obtenidos en campo a través de estas pruebas provoquen un mal uso de los antibióticos (Lawhon et al., 2013).

El uso de antibióticos en animales de compañía no se ha visto altamente monitoreado como en el caso de animales para consumo, sin embargo, se espera que el uso de antibióticos sea bajo en comparación con estos últimos (Hopman, Portengen, Hulscher et al., 2019). Recientemente, en medicina veterinaria se han publicado guías para promover el uso responsable de los antibióticos. En 2021, la Agencia Europea de Medicamentos publicó el documento “*CVMP strategy on antimicrobials 2021-2025*” en relación con los antimicrobianos (EMA, 2021) En España, se lanzó la Guía Terapéutica de Antimicrobianos Veterinarios lanzada en el marco del PRAN (Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos) en 2020 y Guía GRAM de Ceva para animales de compañía como perros y gatos en el mismo año (Ceva, 2020; PRAN, 2020). En Colombia, a nuestro saber, no existe una guía específica para uso veterinario pero se contemplan algunas generalidades sobre “*la utilización y comercialización de productos antimicrobianos de uso veterinario*” en Plan Nacional de Respuesta a la Resistencia a los antimicrobianos de 2018 (MinSalud, 2018).

En Europa en el año 2006, se hizo efectiva una ley para retirar tanto los antibióticos como promotores del crecimiento, con el fin de controlar el mal uso de los mismos y amortiguar el problema. También se aceptó una regulación para limitar el uso de antibióticos de forma profiláctica en animales de consumo, la cual se volverá activa para este año. A nivel mundial se han observado esfuerzos para controlar esta situación. En China, se implementó en el año 2016 un plan a nivel nacional para restringir el uso de ciertos antibióticos. Esto implicó fijar el límite máximo de residuos de antibióticos, la restricción del uso de los mismos y la venta solo con receta, también se estableció un sistema de vigilancia que ha resultado en la reducción del uso de antibióticos indiscriminado (Gozdzielewska et al., 2020).

Luego del descubrimiento del gen de resistencia transferible a la colistina *mcr-1* en 2015 y su rápida diseminación en los patógenos de animales de granja, fue publicada una alerta epidemiológica global por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

según la Organización Panamericana Para La Salud (OPS) En algunos países de América y el caribe como Perú y Argentina se ha prohibido el uso y comercialización de

colistina para el tratamiento y como aditivo promotor de crecimiento en animales. A diferencia de otros países como Brasil y Colombia que solo prohibieron su uso aditivo promotor del crecimiento, pero mantienen el permiso para uso terapéutico (CD59/9).

Watts (2021) sugiere que los antimicrobianos deben ser clasificados como un problema global de “One health” (una sola salud), un concepto que interrelaciona la salud humana y animal y las vincula con los ecosistemas en los que cohabitan. Con esta noción, tanto el médico como el veterinario comparten la responsabilidad por el uso de antimicrobianos (Watts et al., 2021).

Los programas de administración deben ser promovidos por las autoridades sanitarias para proteger a la población. Y aunque generalmente los modelos de optimización son enfocados a salud humana, en algunas naciones como Países Bajos, se implementó un programa en salud animal con el mismo objetivo. En dos años de monitoreo del programa se detectó una reducción significativa en el uso de antibióticos, este estudio indica una media de 15% total, y hasta un 26% de reducción de uso de antibióticos de segunda elección (Gozdzielewska et al., 2020; Hopman, van Dijk et al., 2019). Una de las claves para este progreso fue la transparencia en los datos obtenidos para así lograr manejar objetivos de reducción y poder monitorear a los mismos. De acuerdo con los autores, también influyó la presión social y la creación de conciencia entre los productores (Hopman, van Dijk et al., 2019).

En un estudio de 2021, Kahn y colaboradores evaluaron el efecto de 11 antibióticos de uso común en sus concentraciones estándar para inhibir 33 cepas de *C. perfringens* de cinco distritos en Pakistán. Según la zona de inhibición, ciprofloxacina, ampicilina y cefotaxima (CAC) inhibieron eficazmente la bacteria con resultados estadísticamente significativos. La optimización de los antibióticos se realizó utilizando la metodología de superficie de respuesta (MSR) que reveló que los antibióticos seleccionados de rango medio a alto no solo reducen la propagación bacteriana si no también su población en un grado considerable. Por lo tanto, los autores sugieren que este método podría mejorar la salud de los animales productores de leche y carne como bovinos, lo cual sería rentable y menos dañino para la salud animal, humana y el medio ambiente (Khan et al., 2021).

En otro estudio de optimización de 2022, se buscaba determinar la dosis óptima de ceftiofur contra *Pasteurella multocida* en cerdos en China mediante un modelo farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) *ex vivo* y validar los regímenes de dosificación mediante un modelo farmacocinético-farmacodinámico basado en la fisiología (PBPK/PD). Los resultados evidenciaron que el efecto terapéutico puede alcanzar una probabilidad de logro del objetivo (PTA) del 90%. Los cursos de tiempo del crecimiento bacteriano demostraron que dosis de 0,46 mg/kg podrían inhibir el crecimiento bacteriano y tener un buen efecto bactericida (Mi et al., 2022).

De forma general, la literatura consultada evidencia que la administración optimizada de los antibióticos puede reducir de forma importante el impacto de las bacterias resistentes a los antibióticos, mejorando los resultados clínicos, minimizando efectos indeseados y reduciendo gastos derivados de su uso.

Por último, un punto clave desde el quehacer de la medicina veterinaria, es el trabajo en conjunto con los dueños de los animales, ya que por sí mismo el tratamiento puede ser efectivo sin requerir implementar programas gubernamentales administrados por las agencias de salud (Puvača, 2022); sin embargo, el seguimiento a la correcta aplicación del medicamento, la compra de las dosis y el cuidado posterior corren bajo la responsabilidad del propietario de los animales. Si las instrucciones claras de un profesional de la salud no son debidamente llevadas a cabo se pone en riesgo la salud del paciente, sin importar si es salud animal o salud humana ya que la práctica es esencialmente la misma (Vasquez et al., 2019).

CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES

- La aparición de nuevos genes de resistencia y la movilización de los existentes probablemente continuará sucediendo, aunque solo algunos de estos sean determinantes para establecerse de forma permanente en las poblaciones bacterianas.
- Aunque se han desarrollado estrategias internacionales para la administración de antibióticos en respuesta a la crisis global de resistencia a los antimicrobianos, estas se están implementando lentamente en la realidad. Los seres humanos y animales se ven afectados por bacterias resistentes a los antibióticos, lo que significa que para combatir este problema, se deben considerar ambos sectores.
- Un factor importante que contribuye a la resistencia a los antimicrobianos en definitiva es su uso indiscriminado. La venta de fármacos sin receta y la no administración adecuada en dosis, frecuencia y tiempo por parte de los propietarios de animales también es uno de los grandes problemas que permiten la generación de nuevas resistencias por parte de los microorganismos patógenos.
- El monitoreo y vigilancia de la resistencia a estos agentes, así como la implementación de programas responsables de administración para animales tanto de compañía como de consumo, es vital para reducir los riesgos de aparición y desarrollo de patógenos resistentes en la población humana y veterinaria.

CAPÍTULO 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Alós, J.-I. (2015). [Antibiotic resistance: A global crisis]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, 33(10), 692–699.
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004>
2. Assoumy, M. A., Bedekelabou, A. P., Teko-Agbo, A., Ossebi, W., Akoda, K., Nimbona, F., Zeba, S. H., Zobo, A. A., Tiecoura, R. C. T., Kallo, V., Dagnogo, K. and Bada-Alambédji, R. (2021). Antibiotic resistance of *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. strains isolated from healthy poultry farms in the districts of Abidjan and Agnibilékrou (Côte d’Ivoire). *Veterinary World*, 14(4), 1020–1027.
<https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.1020-1027>
3. Bacanlı, M. and Başaran, N. (2019). Importance of antibiotic residues in animal food. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 125, 462–466.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.01.033>
4. Bafna, J. A., Sans-Serramitjana, E., Acosta-Gutiérrez, S., Bodrenko, I. v, Hörömpöli, D., Berscheid, A., Brötz-Oesterhelt, H., Winterhalter, M. and Ceccarelli, M. (2020). Kanamycin Uptake into *Escherichia coli* Is Facilitated by OmpF and OmpC Porin Channels Located in the Outer Membrane. *ACS Infectious Diseases*, 6(7), 1855–1865.
<https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00102>

5. Baquero, F., Lanza, V. F., Cantón, R. and Coque, T. M. (2015). Public health evolutionary biology of antimicrobial resistance: priorities for intervention. *Evolutionary Applications*, 8(3), 223–239. <https://doi.org/10.1111/eva.12235>
6. Bellini, D., Koekemoer, L., Newman, H. and Dowson, C. G. (2019). Novel and Improved Crystal Structures of *H. influenzae*, *E. coli* and *P. aeruginosa* Penicillin-Binding Protein 3 (PBP3) and *N. gonorrhoeae* PBP2: Toward a Better Understanding of β -Lactam Target-Mediated Resistance. *Journal of Molecular Biology*, 431(18), 3501–3519. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.07.010>
7. Bengtsson-Palme, J., Kristiansson, E. and Larsson, D. G. J. (2018). Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 42(1). <https://doi.org/10.1093/femsre/fux053>
8. Beyene, T., Endalamaw, D., Tolossa, Y. and Feyisa, A. (2015). Evaluation of rational use of veterinary drugs especially antimicrobials and anthelmintics in Bishoftu, Central Ethiopia. *BMC Research Notes*, 8, 482. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1466-4>
9. Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O. and Piddock, L. J. v. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 13(1), 42–51. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>
10. CDC. (2013). *ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS IN THE UNITED STATES, 2013*. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
11. CDC. (2019). *Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs*. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>

12. Ceva. (2020). *Guía para el uso racional de los antimicrobianos*.
<https://www.ceva-gram.com/es/Iniciativa-GRAM/>
13. Cheong, H. S., Kim, S. Y., Seo, J., Wi, Y. M., Peck, K. R. and Ko, K. S. (2020). Colistin Resistance and Extensive Genetic Variations in PmrAB and PhoPQ in *Klebsiella Pneumoniae* Isolates from South Korea. *Current Microbiology*, 77(9), 2307–2311.
<https://doi.org/10.1007/s00284-020-02074-4>
14. Citron, D. M. and Hecht, D. W. (2011). Susceptibility Test Methods: Anaerobic Bacteria. In *Manual of Clinical Microbiology* (pp. 1204–1214).
<https://doi.org/https://doi.org/10.1128/9781555816728.ch72>
15. Cox, G. and Wright, G. D. (2013). Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. *International Journal of Medical Microbiology: IJMM*, 303(6–7), 287–292. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.009>
16. Cully, M. (2014). Public health: The politics of antibiotics. *Nature*, 509(7498), S16–S17. <https://doi.org/10.1038/509S16a>
17. Cuong, N. v, Padungtod, P., Thwaites, G. and Carrique-Mas, J. J. (2018). Antimicrobial Usage in Animal Production: A Review of the Literature with a Focus on Low- and Middle-Income Countries. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 7(3).
<https://doi.org/10.3390/antibiotics7030075>
18. Darwish, W. S., Eldaly, E. A., El-Abbasy, M. T., Ikenaka, Y., Nakayama, S. and Ishizuka, M. (2013). Antibiotic residues in food: the African scenario. *The Japanese Journal of Veterinary Research*, 61 Suppl, S13-22.

19. Demczuk, W., Martin, I., Peterson, S., Bharat, A., van Domselaar, G., Graham, M., Lefebvre, B., Allen, V., Hoang, L., Tyrrell, G., Horsman, G., Wylie, J., Haldane, D., Archibald, C., Wong, T., Unemo, M. and Mulvey, M. R. (2016). Genomic epidemiology and molecular resistance mechanisms of azithromycin-resistant neisseria gonorrhoeae in Canada from 1997 to 2014. *Journal of Clinical Microbiology*, 54(5), 1304–1313. <https://doi.org/10.1128/JCM.03195-15>
20. EFSA. (2017). *ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals*. 15(7), 4872. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4872>
21. Egorov, A. M., Ulyashova, M. M. and Rubtsova, M. Y. (2018). Bacterial Enzymes and Antibiotic Resistance. *Acta Naturae*, 10(4), 33–48.
22. Ekakoro, J. E., Caldwell, M., Strand, E. B. and Okafor, C. C. (2019). Drivers, alternatives, knowledge, and perceptions towards antimicrobial use among Tennessee beef cattle producers: a qualitative study. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1731-6>
23. EMA. (2019). *Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2017*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2017_en.pdf

24. EMA. (2021). *CVMP strategy on antimicrobials 2021-2025*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/cvmp-strategy-antimicrobials-2021-2025_en.pdf
25. Fernández, L. and 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. <https://doi.org/10.1128/CMR.00043-12>
26. Fernández-Cuenca, F., Tomás, M., Caballero-Moyano, F.-J., Bou, G., Martínez-Martínez, L., Vila, J., Pachón, J., Cisneros, J.-M., Rodríguez-Baño, J. and Pascual, A. (2015). Reduced susceptibility to biocides in *Acinetobacter baumannii*: Association with resistance to antimicrobials, epidemiological behaviour, biological cost and effect on the expression of genes encoding porins and efflux pumps. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(12), 3222–3229. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKV262>
27. Geary, T. G., Woo, K., McCarthy, J. S., Mackenzie, C. D., Horton, J., Prichard, R. K., de Silva, N. R., Olliaro, P. L., Lazdins-Helds, J. K., Engels, D. A. and Bundy, D. A. (2010). Unresolved issues in anthelmintic pharmacology for helminthiasis of humans. *International Journal for Parasitology*, 40(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.11.001>
28. Gould, K. (2016). Antibiotics: from prehistory to the present day. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(3), 572–575. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv484>
29. Gozdzielewska, L., King, C., Flowers, P., Mellor, D., Dunlop, P. and Price, L. (2020). Scoping review of approaches for improving antimicrobial stewardship in

livestock farmers and veterinarians. *Preventive Veterinary Medicine*, 180, 105025.
<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105025>

30. Graham, J. P., Boland, J. J. and Silbergeld, E. (2007). Growth promoting antibiotics in food animal production: an economic analysis. *Public Health Reports (Washington, D.C. : 1974)*, 122(1), 79–87. <https://doi.org/10.1177/003335490712200111>

31. Gustafson, R. H. and Bowen, R. E. (1997). Antibiotic use in animal agriculture. *Journal of Applied Microbiology*, 83(5), 531–541.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.1997.00280.x>

32. Hakenbeck, R., Brückner, R., Denapaite, D. and Maurer, P. (2012). Molecular mechanisms of β -lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Future Microbiology*, 7(3), 395–410. <https://doi.org/10.2217/fmb.12.2>

33. Hopman, N. E. M., Portengen, L., Heederik, D. J. J., Wagenaar, J. A., van Geijlswijk, I. M. and Broens, E. M. (2019). Time trends, seasonal differences and determinants of systemic antimicrobial use in companion animal clinics (2012-2015). *Veterinary Microbiology*, 235, 289–294. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.07.016>

34. Hopman, N. E. M., Portengen, L., Hulscher, M. E. J. L., Heederik, D. J. J., Verheij, T. J. M., Wagenaar, J. A., Prins, J. M., Bosje, T., Schipper, L., van Geijlswijk, I. M. and Broens, E. M. (2019). Implementation and evaluation of an antimicrobial stewardship programme in companion animal clinics: A stepped-wedge design intervention study. *PloS One*, 14(11), e0225124. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225124>

35. Hopman, N. E. M., van Dijk, M. A. M., Broens, E. M., Wagenaar, J. A., Heederik, D. J. J. and van Geijlswijk, I. M. (2019). Quantifying Antimicrobial Use in Dutch Companion Animals. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 158. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00158>
36. Hu, Y. and Cheng, H. (2014). Research opportunities for antimicrobial resistance control in China's factory farming. *Environmental Science & Technology*, 48(10), 5364–5365. <https://doi.org/10.1021/es502032c>
37. Jukes, T. H. (1950). GROWTH-promoting effect of aureomycin on pigs. *Archives of Biochemistry*, 26(2), 324–325.
38. Karam, G., Chastre, J., Wilcox, M. H. and Vincent, J.-L. (2016). Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Critical Care (London, England)*, 20(1), 136. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1320-7>
39. Khan, M. U. Z., Humza, M., Yang, S., Iqbal, M. Z., Xu, X. and Cai, J. (2021). Evaluation and Optimization of Antibiotics Resistance Profile against *Clostridium perfringens* from Buffalo and Cattle in Pakistan. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(1). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10010059>
40. Kislak, J. W., Razavi, L. M., Daly, A. K. and Finland, M. (1965). Susceptibility of pneumococci to nine antibiotics. *The American Journal of the Medical Sciences*, 250(3), 261–268. <https://doi.org/10.1097/00000441-196509000-00003>
41. Kostyanev, T. and Can, F. (2017). Chapter 1 - The Global Crisis of Antimicrobial Resistance. In C. Pulcini, Ö. Ergönül, F. Can and B. B. T.-A. S. Beović (Eds.),

Developments in Emerging and Existing Infectious Diseases (pp. 3–12). Academic Press.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810477-4.00001-5>

42. Lawhon, S. D., Taylor, A. and Fajt, V. R. (2013). Frequency of resistance in obligate anaerobic bacteria isolated from dogs, cats, and horses to antimicrobial agents. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(11), 3804–3810. <https://doi.org/10.1128/JCM.01432-13>

43. Leung, S. S. F., Tirado-Rives, J. and Jorgensen, W. L. (2009). Vancomycin resistance: modeling backbone variants with D-Ala-D-Ala and D-Ala-D-Lac peptides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(4), 1236–1239. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.12.072>

44. Lloyd, D. H. and Page, S. W. (2018). Antimicrobial Stewardship in Veterinary Medicine. *Microbiology Spectrum*, 6(3). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0023-2017>

45. Ma, Z., Lee, S. and Jeong, K. C. (2019). Mitigating Antibiotic Resistance at the Livestock-Environment Interface: A Review. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 29(11), 1683–1692. <https://doi.org/10.4014/jmb.1909.09030>

46. Marchetti, M. L., Errecalde, J. and Mestorino, N. (2011). Resistencia bacteriana a los antimicrobianos ocasionada por bombas de eflujo. Impacto en la multiresistencia. *Analecta Veterinaria*, 31(2 SE-Revisiones bibliográficas), 40–53. <https://revistas.unlp.edu.ar/analecta/article/view/12392>

47. Martín-Aragón, S. (2011). Antibióticos de última generación. Revisión. *Offarm*, 30(6), 58–63. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-antibioticos-ultima-generacion-revision-X0212047X11622823>
48. Martínez, J. L., Coque, T. M. and Baquero, F. (2015). What is a resistance gene? Ranking risk in resistomes. In *Nature reviews. Microbiology* (Vol. 13, Issue 2, pp. 116–123). <https://doi.org/10.1038/nrmicro3399>
49. McEwen, S. A. and Collignon, P. J. (2018). Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiology Spectrum*, 6(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017>
50. McGuinness, W. A., Malachowa, N. and DeLeo, F. R. (2017). Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*^[P]_[SEP]. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 90(2), 269–281.
51. Mi, K., Pu, S., Hou, Y., Sun, L., Zhou, K., Ma, W., Xu, X., Huo, M., Liu, Z., Xie, C., Qu, W. and Huang, L. (2022). Optimization and Validation of Dosage Regimen for Ceftiofur against *Pasteurella multocida* in Swine by Physiological Based Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7). <https://doi.org/10.3390/ijms23073722>
52. MinSalud. (2018). *Plan Nacional de Respuesta a la Resistencia a los antimicrobianos*. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/plan-respuesta-resistencia-antimicrobianos.pdf>

53. Miranda García, M. C. (2013). *Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido: resistencia . In *Sanidad Militar* (Vol. 69, pp. 244–248). scieloes .
54. Montero, C. I., Stock, F. and Murray, P. R. (2008). Mechanisms of resistance to daptomycin in *Enterococcus faecium*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(3), 1167–1170. <https://doi.org/10.1128/AAC.00774-07>
55. Moore, P. R. and Evenson, A. (1946). Use of sulfasuxidine, streptothricin, and streptomycin in nutritional studies with the chick. *The Journal of Biological Chemistry*, 165(2), 437–441.
56. Park, S. R., Park, J. W., Ban, Y. H., Sohng, J. K. and Yoon, Y. J. (2013). 2-Deoxystreptamine-containing aminoglycoside antibiotics: recent advances in the characterization and manipulation of their biosynthetic pathways. *Natural Product Reports*, 30(1), 11–20. <https://doi.org/10.1039/c2np20092a>
57. Piddock, L. J. v. (2006). Multidrug-resistance efflux pumps ? not just for resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 4(8), 629–636. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1464>
58. PRAN. (2020). *Guía Terapéutica de Antimicrobianos Veterinarios*. <https://www.resistenciaantibioticos.es/es>
59. Puvača, N. (2022). Optimization of Veterinary Antimicrobial Treatment in Companion and Food Animals. In *Antibiotics (Basel, Switzerland)* (Vol. 11, Issue 8). <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081137>

60. Ramirez, M. S. and Tolmasky, M. E. (2010). Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resistance Updates : Reviews and Commentaries in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy*, 13(6), 151–171. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2010.08.003>
61. Roberts, M. C. and Schwarz, S. (2016). Tetracycline and Phenicol Resistance Genes and Mechanisms: Importance for Agriculture, the Environment, and Humans. *Journal of Environmental Quality*, 45(2), 576–592. <https://doi.org/10.2134/jeq2015.04.0207>
62. Saad, N., Munir, T., Ansari, M., Gilani, M., Latif, M. and Haroon, A. (2016). Evaluation of phenotypic tests for detection of Amp C beta-lactamases in clinical isolates from a tertiary care hospital of Rawalpindi, Pakistan. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 66(6), 658–661.
63. Sakhtah, H., Koyama, L., Zhang, Y., Morales, D. K., Fields, B. L., Price-Whelan, A., Hogan, D. A., Shepard, K. and Dietrich, L. E. P. (2016). The *Pseudomonas aeruginosa* efflux pump MexGHI-OpmD transports a natural phenazine that controls gene expression and biofilm development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(25), E3538–E3547. <https://doi.org/10.1073/pnas.1600424113>
64. Schwarz, S., Cloeckert, A. and Roberts, M. C. (2005). Mechanisms and Spread of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. In *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin* (pp. 73–98). <https://doi.org/https://doi.org/10.1128/9781555817534.ch6>

65. Schwarz, S., Loeffler, A. and Kadlec, K. (2017). Bacterial resistance to antimicrobial agents and its impact on veterinary and human medicine. *Veterinary Dermatology*, 28(1), 82-e19. <https://doi.org/10.1111/vde.12362>
66. Schwarz, S., Shen, J., Wendlandt, S., Feßler, A. T., Wang, Y., Kadlec, K. and Wu, C.-M. (2014). Plasmid-Mediated Antimicrobial Resistance in Staphylococci and Other Firmicutes. *Microbiology Spectrum*, 2(6). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.PLAS-0020-2014>
67. Shen, J., Pan, Y. and Fang, Y. (2015). Role of the Outer Membrane Protein OprD2 in Carbapenem-Resistance Mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa*. *PloS One*, 10(10), e0139995. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139995>
68. Soulsby, E. J. (2005). Resistance to antimicrobials in humans and animals. In *BMJ (Clinical research ed.)* (Vol. 331, Issue 7527, pp. 1219–1220). <https://doi.org/10.1136/bmj.331.7527.1219>
69. Stokstad, E. L. R. and Jukes, T. H. (1949). The multiple nature of the animal protein factor. *The Journal of Biological Chemistry*, 180(2), 647–654.
70. Teillant, A. and Laxminarayan, R. (2015). Economics of antibiotic use in U.S. swine and poultry production. *Choices*, 30, 1–11.
71. 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 of the United States of America*, 112(18), 5649–5654. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>

72. van Boeckel, T. P., Pires, J., Silvester, R., Zhao, C., Song, J., Criscuolo, N. G., Gilbert, M., Bonhoeffer, S. and Laxminarayan, R. (2019). Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. *Science (New York, N.Y.)*, 365(6459). <https://doi.org/10.1126/science.aaw1944>
73. van den Bogaard, A. E. and Stobberingh, E. E. (2000). Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 14(4), 327–335. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(00\)00145-x](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(00)00145-x)
74. Vasquez, A. K., Foditsch, C., Dulièpre, S.-A. C., Siler, J. D., Just, D. R., Warnick, L. D., Nydam, D. v and Sok, J. (2019). Understanding the effect of producers' attitudes, perceived norms, and perceived behavioral control on intentions to use antimicrobials prudently on New York dairy farms. *PloS One*, 14(9), e0222442. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222442>
75. Wang, C., Chang, W., Guo, Y., Huang, H., Peck, S. C., Pandelia, M. E., Lin, G., Liu, H., Krebs, C. and Bollinger, J. M. J. (2013). Evidence that the fosfomycin-producing epoxidase, HppE, is a non-heme-iron peroxidase. *Science (New York, N.Y.)*, 342(6161), 991–995. <https://doi.org/10.1126/science.1240373>
76. Wang, Venter, H. and Ma, S. (2016). Efflux Pump Inhibitors: A Novel Approach to Combat Efflux-Mediated Drug Resistance in Bacteria. *Current Drug Targets*, 17(6), 702–719. <https://doi.org/10.2174/1389450116666151001103948>
77. Wassef, M., Abdelhaleim, M., AbdulRahman, E. and Ghraith, D. (2015). The Role of OmpK35, OmpK36 Porins, and Production of β -Lactamases on Imipenem

Susceptibility in *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates, Cairo, Egypt. *Microbial Drug Resistance*, 21(6), 577–580. <https://doi.org/10.1089/mdr.2014.0226>

78. Watts, J. L., Sweeney, M. T. and Lubbers, B. v. (2021). Current and future perspectives on the categorization of antimicrobials used in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 44(2), 207–214. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jvp.12846>

79. WHO. (2017). *Antibiotic resistance*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>

80. WHO. (2019). *Lista OMS de Antimicrobianos de Importancia Crítica para la Medicina Humana*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325037/WHO-NMH-FOS-FZD-19.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

81. Wright, G. D. (2005). Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(10), 1451–1470. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.04.002>

82. Xiong, W., Sun, Y. and Zeng, Z. (2018). Antimicrobial use and antimicrobial resistance in food animals. *Environmental Science and Pollution Research International*, 25(19), 18377–18384. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1852-2>

83. Yang, Y., Cheng, H., Zhou, R. and Rao, X. (2015). Application of the SCCmec element in the molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Yi Chuan = Hereditas*, 37(5), 442–451. <https://doi.org/10.16288/j.ycz.14-397>

84. Zhou, N., Cheng, Z., Zhang, X., Lv, C., Guo, C., Liu, H., Dong, K., Zhang, Y., Liu, C., Chang, Y.-F., Chen, S., Guo, X., Zhou, X.-N., Li, M. and Zhu, Y. (2022). Global antimicrobial resistance: a system-wide comprehensive investigation using the Global One Health Index. *Infectious Diseases of Poverty*, 11(1), 92. <https://doi.org/10.1186/s40249-022-01016-5>

85. Zieliński, M., Park, J., Sleno, B. and Berghuis, A. M. (2021). Structural and functional insights into esterase-mediated macrolide resistance. *Nature Communications*, 12(1), 1732. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22016-3>

86. Zinner, S. H. (2007). Antibiotic use: present and future. *The New Microbiologica*, 30(3), 321–325.

87. CD59/9 Consejo Directivo. 73.a Sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas (2021). UNA SALUD: Un enfoque integral para abordar las amenazas para la salud en la interfaz entre los seres humanos, los animales y el medio ambiente. Sesión virtual, del 20 al 24 de septiembre del 2021.