



## Resistencia a los antibióticos y su amenaza multifacética: orígenes, evolución y consecuencias persistentes en la salud y el medio ambiente

Francisco David Moreno-Valencia<sup>1</sup> , Jesús Muñoz-Rojas<sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup>Grupo “Ecology and Survival of Microorganisms”, Laboratorio de Ecología Molecular Microbiana, Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.

Email de autores para correspondencia: \*[jesus.munoz@correo.buap.mx](mailto:jesus.munoz@correo.buap.mx)

**Recibido:** 02 septiembre 2023. **Aceptado:** 12 agosto 2024

### RESUMEN

La resistencia a los antibióticos se ha convertido en una amenaza global y local, causando miles de muertes anuales y graves daños económicos. A lo largo de los años, los antibióticos han sido un hito en la medicina moderna, pero el uso excesivo y descontrolado ha llevado a la aparición de microorganismos resistentes. Factores como la concentración poblacional en áreas urbanas, mal control de infecciones hospitalarias y el uso en la alimentación animal han contribuido a este problema. Además, la contaminación de antibióticos en el medio ambiente y la capacidad ancestral de las bacterias para tolerarlos plantean desafíos. La adquisición de genes de resistencia puede incluso aumentar la aptitud bacteriana sin presión antibiótica. Esta revisión examina los mecanismos de resistencia a los antibióticos, abarcando desde su origen natural hasta las complejas interacciones entre distintas cepas bacterianas. Se analiza cómo el uso clínico de antibióticos ha influido significativamente en la evolución y propagación de la resistencia, prestando especial atención al impacto en el microbioma ambiental. Además, se discuten las dinámicas de selección y diseminación de genes de resistencia, así como las implicaciones ecológicas y de salud pública derivadas de estos procesos. A través de esta revisión, se busca proporcionar una comprensión de los factores que impulsan la resistencia a los antibióticos.

**Palabras clave:** genes de resistencia a antibióticos; resistencia antimicrobiana; transferencia genética horizontal;  $\beta$ -lactamasas.

## ABSTRACT

Antibiotic resistance has become a global and local threat, causing thousands of deaths annually and serious economic damage. Over the years, antibiotics have been a milestone in modern medicine, but excessive and uncontrolled use has led to the emergence of resistant microorganisms. Factors such as population concentration in urban areas, poor hospital infection control and use in animal feed have contributed to this problem. In addition, the contamination of antibiotics in the environment and the ancestral ability of bacteria to tolerate them also represent challenges. Acquisition of resistance genes can even increase bacterial fitness without antibiotic pressure. This review examines the mechanisms of antibiotic resistance, from its natural origins to the complex interactions between different bacterial strains. We analyze how the clinical use of antibiotics has significantly influenced the evolution and spread of resistance, with a particular focus on the impact on the environmental microbiome. Additionally, we discuss the dynamics of selection and dissemination of resistance genes, as well as the ecological and public health implications from these processes. Through this review, we aim to provide a comprehensive understanding of the factors driving antibiotic resistance.

**Keywords:** antibiotic resistance genes; antimicrobial resistance; horizontal gene transfer;  $\beta$ -lactamases.

## INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos es una de las mayores amenazas mundiales del siglo XXI y representa un gran problema tanto a nivel mundial como local. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la actualidad mueren al menos 700,000 personas cada año debido a enfermedades infecciosas causadas por microorganismos resistentes a los medicamentos, además de provocar daños económicos tan catastróficos como la crisis financiera global de 2008-2009 [1]. El problema de la resistencia a los antibióticos es global, complejo e involucra un gran número de especies bacterianas de importancia ambiental y médica, además de que es difícil controlarla

por su multicausalidad [2].

El descubrimiento y desarrollo hace más de 70 años de antibióticos para combatir enfermedades bacterianas, representó uno de los grandes triunfos de la medicina moderna e inició un periodo de innovación y aplicación de fármacos en la salud humana y animal, incluyendo la agricultura [3, 4]. La penicilina, el primer antibiótico natural, fue descubierta por Alexander Fleming en 1928 de manera accidental. El hongo *Penicillium* contaminó una placa de cultivo en su laboratorio, marcando el comienzo de un hito en la medicina. Aunque se encontró tempranamente, su desarrollo para uso clínico tuvo lugar a finales de la década de 1930. Esta sustancia



inhibe la síntesis de la pared celular demostrando alta eficacia contra bacterias Gram-positivas. Sin embargo, su utilidad se vio limitada al no afectar a bacterias Gram-negativas debido a su membrana externa, ni a bacilos tuberculosos por su gruesa pared celular. El siguiente logro en la historia de los antibióticos no solo demostró ser efectivo contra bacterias Gram-negativas, sino también frente al bacilo causante de la tuberculosis, este logro se materializó en 1943 con el descubrimiento de la estreptomycin, producida por *Streptomyces griseus*. Al unirse a la subunidad 30S del ribosoma procarionta, la estreptomycin interfiere con la síntesis de proteínas [5] (Tabla 1). Sin embargo, el uso excesivo y descontrolado de los antibióticos

crea la aparición e incremento de microorganismos patógenos resistentes a las principales clases de antibióticos conocidos (naturales, semisintéticos y sintéticos) [3], y las bacterias multirresistentes han causado infecciones incontrolables [4]. Esta situación obstaculiza el tratamiento de enfermedades no solo en humanos sino también en plantas y animales, obligando a descubrir nuevos antibióticos para reponer las líneas de producción de medicamentos antimicrobianos y a comprender los genes, además del origen que ocasiona la resistencia para afrontar esta crisis en salud [6, 7].

**Tabla 1.** Clasificación de algunos antibióticos comunes según su estructura química, modo de acción y principal aplicación.

Antibiótico	Estructura química	Modo de acción	Campo de aplicación	Referencia
β-lactámicos	Anillo de 3 carbonos y 1 nitrógeno	interfieren con proteínas esenciales para la síntesis de la pared celular bacteriana	Consumo humano Producción porcina. Producción ganadera.	[8, 9]
Macrólidos	Caracterizados por anillos macrocíclicos de lactosa de 14, 15 o 16 miembros unidos con inusuales desoxi-azúcares L-cladinoso y D-desosamina	Inhiben eficazmente la síntesis proteica bacteriana uniéndose al ribosoma bacteriano, impidiendo la adición de aminoácidos a las cadenas polipeptídicas durante la síntesis de proteínas.	Consumo humano Producción ganadera. Producción avícola.	[10, 11]
Tetraciclina	Cuatro anillos de hidrocarburos	Interrumpen la adición de aminoácidos a las cadenas polipeptídicas durante la síntesis de proteínas en el ribosoma.	Consumo humano Agricultura. Producción ganadera. Producción porcina.	[12, 13]
Quinolonas	Dos anillos con un nitrógeno en la posición 1, un grupo carbonilo en la posición 4 y un grupo carboxilo en la posición 3. Las últimas generaciones de quinolonas poseen una estructura anular añadida que les permite ampliar su espectro de actividad antimicrobiana a algunas bacterias	Interfieren en la replicación y transcripción del ADN en las bacterias.	Consumo humano Agricultura.	[14, 15]

Continuación de la tabla 1				
Antibiótico	Estructura química	Modo de acción	Campo de aplicación	Referencia
Aminoglucósidos	3-aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos	Inhiben la síntesis de proteínas en las bacterias al unirse a una de las subunidades ribosómicas	Consumo humano. Agricultura. Producción avícola.	[16, 17]
Sulfonamidas	Compuestos orgánicos de azufre que contienen una estructura básica -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> y/o -SO <sub>2</sub> NH-, con sustituyentes aromáticos, heterocíclicos o alifáticos	Actúan como inhibidores competitivos de la enzima dihidropteroato sintetasa en las bacterias, interrumpiendo la síntesis de ácido fólico	Consumo humano. Producción avícola. Producción porcina. Producción ganadera.	[18, 19]
Glucopéptidos	Contienen un heptapéptido como estructura central	Actúan en la pared bacteriana inhibiendo la síntesis del peptidoglucano	Consumo humano. Producción avícola. Producción porcina. Producción ganadera.	[20, 21]
Oxazolidinonas	Contienen anillos de 2-oxazolidona unidos al N y O	Antibiótico sintético que inhibe la síntesis proteica bacteriana uniéndose a la subunidad 50S ribosómica, y de la formación del complejo de iniciación 70S	Consumo humano.	[20, 22]

Entre los factores que han contribuido al aumento de la resistencia a los antibióticos están la concentración de la población en centros urbanos, el inadecuado control de las infecciones en los hospitales, la tendencia a internar en hospitales a los pacientes seriamente enfermos, la migración masiva a través de las regiones del globo, diagnósticos incorrectos, prescripciones innecesarias, la automedicación y el uso de antibióticos en la alimentación del ganado, que posteriormente es consumido por el hombre, entre otros [2, 24]. Además, recientemente se han detectado numerosos residuos de productos farmacéuticos en medios acuáticos, entre ellos los antibióticos, que se asocian a efectos ecotóxicos [25]. El aumento de la concentración de antibióticos en el medio natural representa un peligro importante debido a su toxicidad y persistencia a largo plazo [26], ya que su uso creciente y el consiguiente desarrollo de bacterias multirresistentes, plantean graves riesgos para la salud humana y

animal [23].

Debemos considerar que las especies bacterianas desarrollaron la capacidad de tolerar antibióticos mucho antes de que el ser humano empezara a producirlos en masa para prevenir y tratar enfermedades infecciosas; en entornos como cuevas aisladas, los núcleos de permafrost, glaciares, entre otros [27, 28], además de los microorganismos aislados de estos ambientes, se han preservado de la contaminación bacteriana antropogénica y pueden aportar información sobre los mecanismos de resistencia que prevalecían en la era preantibiótica [3, 29]. Es probable que un factor importante de la evolución antigua y aún en curso de los mecanismos de resistencia sea la interminable competencia por los recursos entre microorganismos, incluida la producción natural de metabolitos secundarios similares a muchos de los antibióticos utilizados hoy en día como productos farmacéuticos [30].

Por otro lado, la adquisición del genotipo de

resistencia a los antibióticos puede aumentar la aptitud de ciertas bacterias en ausencia de presión selectiva antibiótica, lo que permite la rápida aparición y diseminación a escala mundial [31, 32]. En este caso, la diseminación de la resistencia a los antibióticos se convierte en un proceso que se perpetúa a sí mismo, reemplazando el genotipo susceptible a los antibióticos en ausencia de cualquier presión selectiva antibiótica [33].

El objetivo de esta revisión es documentar y explorar los mecanismos de resistencia a antibióticos por cepas bacterianas, desde el origen de la producción natural de antibióticos, hasta la interacción entre cepas productoras y sensibles, analizando la introducción relativamente reciente de estos como agentes clínicos, cambiando radicalmente las condiciones previas para la evolución y propagación de la resistencia, al proporcionar presiones de selección sin precedentes, especialmente en miembros del microbioma ambiental.

### **Resistencia natural a los antibióticos**

A pesar de la crucial relevancia que los antibióticos tienen para los seres humanos, persiste un desacuerdo fundamental acerca de su función en la naturaleza para las bacterias productoras. Las teorías clásicas argumentan que las bacterias emplean los antibióticos como armas, un medio para eliminar o inhibir a sus competidores en la lucha por los recursos. Sin embargo, una perspectiva alterna plantea que los antibióticos operan como señales bioquímicas, coordinando interacciones

sociales cooperativas entre bacterias coexistentes [6]. En condiciones de concentraciones no letales, las bacterias despliegan los antibióticos como moléculas extracelulares que desencadenan diversas respuestas celulares. Esta visión conceptualiza a los antibióticos como señales amigables que regulan la dinámica de la comunidad microbiana en un acto de coordinación [23]. En consecuencia, los antibióticos revelan una doble naturaleza: funcionan como instrumentos de defensa, pero también como conductores de señales biológicas. En esta última función, su impacto ecológico puede ser sutil pero significativo. Sin embargo, las células no son pasivas ante las señales que reciben de sus competidores; por un lado, responden aumentando su propia producción de antibióticos, lo que disminuye los costos vinculados con la síntesis continua de estas moléculas; por otro lado, suprimen la producción de antibióticos en sus rivales, reduciendo las amenazas directas que representan para ellas. Pese a que la producción de antibióticos involucra una colaboración entre bacterias dentro de un microbioma, su naturaleza no encaja completamente con la cooperación biológica tradicional [6]. Por otro lado, la resistencia a los antibióticos conlleva cambios específicos en el metabolismo bacteriano, los cuales pueden otorgar ventajas selectivas en ciertos entornos o condiciones ambientales específicas [34, 35]. Por ejemplo, las bacterias pueden comportarse de manera diferente en función de las condiciones de pH que experimentan cambiando su carga eléctrica,

lo que puede influir en su comportamiento y funciones en diferentes entornos [36]. Tal adaptabilidad está estrechamente relacionada con la estructura de la membrana celular bacteriana y desempeña un papel fundamental en las interacciones dinámicas entre las moléculas lipídicas y proteínas de la membrana y el pH circundante [37]. Además, propiedades como el coeficiente de reparto octanol-agua (valor log Kow), la absorción, la reactividad a la luz, la actividad antibiótica y la toxicidad pueden también cambiar en función del pH [38]. Algunos genes de resistencia conducen a diversos fenotipos metabólicos, incluyendo cambios en la capacidad de utilizar distintas fuentes de carbono, nitrógeno o fosfato para el crecimiento bacteriano [39].

La resistencia bacteriana emerge como una respuesta intrínseca de los microorganismos en su búsqueda de equilibrio metabólico ante sustancias que intentan obstaculizar su desarrollo. En términos generales, se refiere a la capacidad de un microorganismo para sobrevivir y prosperar, incluso en presencia de moléculas biocidas, como los antibióticos [40]. Para evitar los efectos adversos de los agentes antibacterianos, los microorganismos han desarrollado diversos mecanismos de evasión. Estos mecanismos de resistencia bacteriana ilustran la adaptabilidad y la versatilidad de los microorganismos frente a los desafíos que plantean los antibióticos. En esencia, la resistencia surge como una estrategia de supervivencia en la continua batalla entre los microorganismos y su entorno, donde la evolución y la selección natural desempeñan un

papel primordial [41].

De manera similar a los mecanismos de evasión, en bacterias que producen antibióticos, se encuentran diversos mecanismos complejos de autodefensa contra sus propios fármacos (Figura 1). A menudo, estas bacterias tienen varias estrategias para asegurarse de estar protegidas contra las moléculas biológicamente activas que producen. Algo interesante es que los genes de resistencia a los antibióticos tienden a estar cerca de los genes de producción de antibióticos, lo que sugiere que su expresión podría estar regulada de manera conjunta [42, 43]. No obstante, se ha observado que la coexistencia de bacterias productoras y no productoras de antibióticos ha contribuido a la coevolución de mecanismos de resistencia en las bacterias ambientales no productoras [44]. En este contexto, los determinantes de resistencia presentes en ambos grupos de bacterias han captado una atención significativa en los últimos años. Esto se debe a la posible relación entre estos determinantes y la aparición de resistencia en cepas clínicas patógenas [45]. Comprender cómo los mecanismos de resistencia han evolucionado y se han propagado en diferentes contextos, podría arrojar luz sobre la aparición y propagación de resistencia a antibióticos en entornos clínicos. La interacción entre bacterias productoras y no productoras abre la puerta a un terreno fértil para investigaciones futuras sobre los mecanismos de resistencia y su transferencia [46]. Existen diferentes maneras en las que las bacterias desarrollan resistencia a los antibióticos:

**1. Modificación antibiótica:** Esto implica la adición de grupos químicos a los antibióticos por enzimas como las N-acetiltransferasas (AAC) o las O-fosfotransferasas (APH). También hay enzimas que añaden grupos de adenina (ANT). Algunos ejemplos son las cloranfenicol acetiltransferasas (CAT) y las bleomicina N-acetiltransferasas (BlmB) [47]. Las enzimas modificadoras de aminoglucósidos (EMA) realizan cambios químicos, como acetilación, fosforilación o adenilación, en los aminoglucósidos provocando que el antibiótico modificado tenga menos afinidad por su objetivo. Los genes que contienen las instrucciones para producir AME generalmente están en elementos genéticos móviles, lo que facilita su propagación entre bacterias. Como resultado, prácticamente todas las bacterias relevantes en medicina pueden volverse resistentes a los aminoglucósidos gracias a este mecanismo [48, 49].

**2. Degradación del antibiótico:** Las  $\beta$ -lactamasas son enzimas que rompen los antibióticos, haciéndolos inactivos [50]. Tienen la capacidad de hidrolizar compuestos químicos que contienen un anillo  $\beta$ -lactámico. Bioquímicamente, se dividen en dos categorías principales según el mecanismo que utilizan para llevar a cabo la hidrólisis: algunas forman una acil-enzima con una serina en el sitio activo, mientras que otras utilizan una reacción hidrolítica que depende de uno o dos iones esenciales de zinc en los sitios activos de las metalo- $\beta$ -lactamasas (MBL) [51, 52, 53].

**3. Bombas de eflujo:** Estas bombas ayudan a eliminar los antibióticos fuera de la célula

utilizando energía [54]. Se clasifican en cinco grandes familias en función de los sustratos que expulsan, el tipo de bacterias que las albergan, sus fuentes de energía y conformación estructural. Estas familias son: Extrusión de compuestos tóxicos y multimedicamentos (Multidrug and Toxic Compound Extrusion, MATE), expulsan compuestos tóxicos y multimedicamentos; Resistencia a pequeños multimedicamentos (Small Multidrug Resistance, SMR), relacionadas con la resistencia a varios tipos de fármacos, utilizan protones como fuente de energía; Resistencia a la división celular por nodulación (Resistance-Nodulation-Division, RND), Superfamilia de facilitadores principales (Major Facilitator Superfamily, MFS), adquieren la energía necesaria para el transporte activo a partir de protones; y los Casetes de unión a ATP (ATP Binding Cassette, ABC), obtienen la energía necesaria para el transporte activo a través de la hidrólisis del ATP [55, 56, 57].

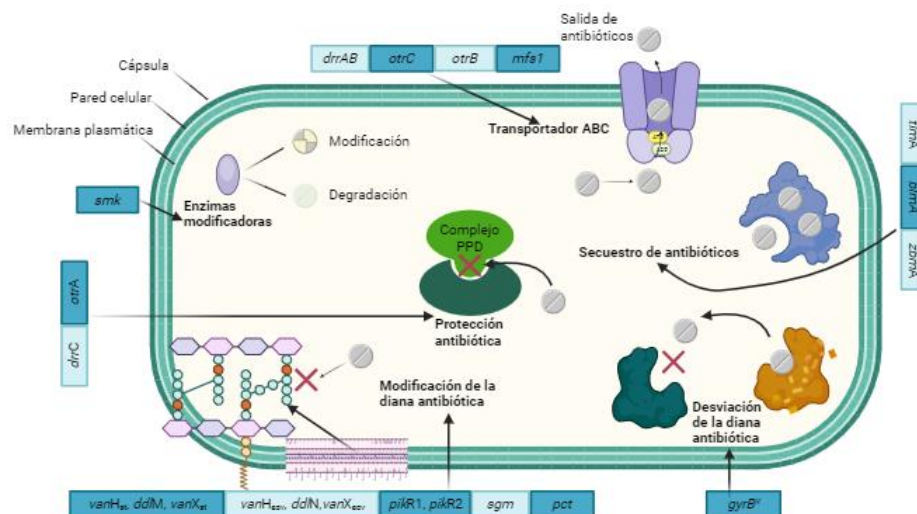
**4. Cambios en la diana del antibiótico:** Las bacterias pueden cambiar la estructura de las moléculas a las que el antibiótico se une, evitando su acción. Esto puede incluir modificaciones en los componentes de la pared celular o en el ARN [58]. Cuando se produce una alteración en el objetivo, la sustitución de varios aminoácidos individuales puede facilitar una disminución significativa de la afinidad del antibiótico por su objetivo, lo que a su vez genera una mayor resistencia. Esto puede deberse a mutaciones espontáneas en los genes responsables del sitio objetivo del fármaco, que a menudo implican cambios en uno o pocos

aminoácidos de la proteína objetivo. Además, este mecanismo de alteración también se puede lograr mediante enzimas que modifican el objetivo. Un ejemplo de este proceso se observa en la tolerancia a los aminoglucósidos, donde las metiltransferasas de ARNr 16S bacterianas llevan a cabo la metilación del sitio A del ARNr 16S, lo que resulta en la pérdida de la capacidad del antibiótico para unirse eficazmente al ribosoma [59, 60].

5. Secuestro del antibiótico: Algunas proteínas pueden unirse al antibiótico y evitar que llegue a su objetivo dentro de la bacteria [61]. Para esto, se requiere la acción de proteínas que se unan a estos compuestos, como las proteínas TlmA, BlmA y ZbmA, que confieren resistencia a la bleomicina. Cada grupo de bleomicinas depende de uno o más genes asociados con transportadores ABC y

organizados en conjuntos que eliminan los antibióticos ligados a las proteínas de unión [120].

6. Desviación de la diana: Las bacterias pueden generar dianas alternativas que no pueden ser atacadas por el antibiótico, o crear componentes antibióticos adicionales que no son afectados por este [62, 63]. Un ejemplo práctico que podemos entender mejor incluye a cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (MRSA). En este caso, algunas enzimas como las transglicosilasas y las transpeptidasas, junto con la proteína fijadora de penicilina (PBP), actúan como catalizadores en la síntesis de la columna vertebral de peptidoglicano en la pared celular del organismo mediante una reacción de reticulación, creando resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos [64].



**Figura 1.** Las cepas productoras de resistencia a antibióticos emplean una variedad de mecanismos de supervivencia mediados por proteínas transportadoras de membrana y enzimas, que a su vez están regulados por sus propios genes de resistencia. Entre los principales mecanismos de supervivencia se incluyen: la modificación y desviación de la diana, la acción de enzimas modificadoras, la presencia de proteínas protectoras diana (PPD), el secuestro de antibióticos y la actividad de bombas de eflujo. Cada uno de estos mecanismos desempeña una función crucial en la capacidad de las bacterias para resistir la acción de los antibióticos y mantener su supervivencia [65, 66, 67].

Además, los llamados mecanismos de resistencia intrínseca parecen estar bastante extendidos en entornos naturales y probablemente sean los responsables de algunas resistencias a los antibióticos en áreas con poca o ninguna influencia humana [28]. Estas estrategias de defensa generalmente se basan en bombas de eflujo que no son específicas y en la impermeabilidad de las células. También pueden involucrar elementos genéticos presentes en el cromosoma y tácticas como el crecimiento extremadamente lento [68].

### **Estrategias bacterianas de inhibición en entornos naturales**

Además de los mecanismos de resistencia a los antibióticos abordados previamente, las bacterias han desarrollado una serie de estrategias adicionales para inhibir la proliferación de sus competidores en un nicho ecológico compartido. Dichas estrategias, igualmente fundamentales para la supervivencia y el éxito competitivo, han sido objeto de estudio, estableciendo protocolos específicos para evaluar la capacidad de inhibición entre cepas con potencial de promoción de crecimiento [69]. Estos protocolos se han aplicado con éxito en la formulación de productos destinados a mejorar la salud y productividad de especies agrícolas [70]. La clave radica en comprender las estrategias de inhibición y seleccionar cuidadosamente cepas que puedan coexistir sin antagonizarse mutuamente. Esta aproximación

se basa en la cooperación entre cepas promotoras del crecimiento que puede ser aprovechada para mejorar la eficacia y sostenibilidad de prácticas agrícolas, beneficiando tanto a los cultivos como al medio ambiente.

Las bacterias suelen habitar en comunidades microbianas complejas y poseen características que les permiten sobrevivir, reproducirse y competir en sus entornos [71]. Para su supervivencia, es crucial que obtengan nutrientes y recursos limitados, establezcan su propio espacio y resistan condiciones ambientales específicas [72]. Al mismo tiempo, otras bacterias pueden representar una amenaza constante, influyendo en la vida de una bacteria nativa [73]. Sin embargo, las formas en que las especies se relacionan son distintas para cada grupo de organismos, lo que dificulta entender estas relaciones. A pesar de que existen algunas condiciones generales que ayudan a entender mejor cómo suceden las interacciones entre diferentes especies, por lo general, las cooperativas son menos comunes que las competitivas [74]. En las comunidades de microorganismos, la competencia entre diferentes especies es una fuerza dominante. No obstante, para comprender si estas relaciones son cooperativas o antagonistas, a menudo debemos basarnos en experimentos de laboratorio, pruebas genéticas y modelos teóricos [75].

La competencia ecológica puede dividirse en dos tipos: explotación, donde un organismo agota los recursos necesarios por otros, limitando el acceso de sus competidores; e

interferencia, en la que un microorganismo inhibe el crecimiento de competidores mediante la producción de factores antagónicos [73]. La competencia por interferencia puede involucrar la producción de diferentes tipos de moléculas, incluyendo pequeños antibióticos, antimicrobianos peptídicos generados sin ribosomas, metabolitos como el peróxido de hidrógeno, modificaciones en las moléculas producidas por el huésped, interferencia en señales y la producción de péptidos sintetizados por ribosomas y toxinas proteicas [76]. Además de la capacidad de resistir o ser vulnerables a estas acciones inhibitorias, las bacterias también pueden participar en otras actividades de respuesta a la competencia como la síntesis de antibióticos, movilidad, formar esporas, funciones depredadoras y crear biopelículas [77]. La capacidad de las especies para emplear varios mecanismos competitivos y enfrentar desafíos es crucial para su supervivencia en comunidades con diversos organismos, donde la competencia puede manifestarse de diversas formas [78]. La competencia por interferencia, a su vez, se dividen en dos: interferencia a distancia y dependiente de contacto [79, 80], estos mecanismos serán discutidos a continuación.

### *Interferencia a distancia*

En la competencia entre bacterias, los metabolitos especializados (ME) desempeñan un papel clave. Estas son moléculas producidas por bacterias que no están involucradas en su metabolismo principal, sino en otros procesos

biológicos. Aunque algunos de estos ME, conocidos como metabolitos secundarios no son esenciales en condiciones de laboratorio, pueden ser fundamentales para que las bacterias sobrevivan en su entorno natural o en situaciones competitivas [81]. Los ME que influyen en el crecimiento y desarrollo de bacterias competidoras, como los antibióticos, desempeñan un papel crucial. No obstante, comprender completamente sus funciones en la naturaleza se vuelve complicado debido a que pueden tener efectos medibles incluso a concentraciones subinhibitorias [80, 82].

En algunas situaciones, los ME pueden actuar de manera "egoísta" y aprovechar los recursos disponibles. Esto genera una ventaja competitiva al interrumpir el crecimiento de otros organismos que disputan los mismos recursos, en lo que se conoce como explotación por ME [83]. Este tipo de explotación sucede cuando una bacteria cambia su entorno y dificulta el crecimiento de otras. Puede ocurrir al consumir nutrientes, acumular productos de desecho dañinos o debido a la acción de los propios ME [84].

### *Competencia de interferencia a través de ME:*

(a) *Actividad antibiótica sin antibiosis:* La forma en que tradicionalmente planteamos a los antibióticos y otros ME es similar a considerarlos como armas desde su descubrimiento. Este enfoque implica aislar moléculas de antibióticos a partir de cepas bacterianas cultivadas en entornos de laboratorio y evaluar si estas moléculas tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de organismos específicos [85]. Aunque esta

estrategia ha funcionado para descubrir la mayoría de los antibióticos, todavía hay mucho que no sabemos acerca de cómo estas moléculas operan en la naturaleza. En ambientes naturales, existen escasas concentraciones de antibióticos para inhibir el crecimiento [30]. Las bajas concentraciones subinhibitorias de antibióticos pueden estresar a las células bacterianas, lo que desencadena respuestas que funcionan como sistemas de alerta temprana en una especie de "guerra química". Además, algunas respuestas de los competidores ante estas dosis bajas pueden estar relacionadas con las funciones naturales de ciertos antibióticos y ME, sin importar su capacidad inhibitoria [86].

(b) **Metabolitos multifuncionales.** Las bacterias generan una amplia gama de ME que se caracterizan por sus funciones poco comprendidas y su diversidad química [83]. Aunque generalmente los ME tienen la atribución de sustancias antibióticas, también afectan a las bacterias que los producen de otras maneras. En el caso de *Bacillus subtilis*, estos ME se expresan y producen cuando la bacteria forma biopelículas y durante la esporulación. Además, se descubrió que seis de estos compuestos (surfactina, ComX, bacilibactina, bacilisina, subtilosina A y plipastatina) son sustancias señaladoras necesarias para la diferenciación correcta de *B. subtilis*. En este caso, los ME desempeñan un papel fundamental como señales de comunicación entre las células bacterianas [87].

Los sistemas modelo que involucran a diferentes especies son valiosos para explorar

los diversos roles que un organismo puede desempeñar en la competencia. Esto abarca la producción de una variedad de ME y las distintas respuestas que pueden surgir cuando interactúan con estos compuestos producidos por organismos competidores. Un ejemplo claro de esta diversidad de interacciones se puede observar en las bacterias del suelo, como las del género *Streptomyces*. Estas bacterias son conocidas por su capacidad para sintetizar ME, influyendo en diferentes etapas de su ciclo de vida, como el crecimiento en la superficie y la formación de esporas [88, 89].

Además de los ME, las bacterias también liberan enzimas que desempeñan un papel importante en las interacciones competitivas, lo que les da ventajas al influir en el crecimiento de sus competidores [40]. Por ejemplo, *Streptomyces lividans*, una bacteria Gram-positiva filamentosa y altamente diferenciada, es un caso para entender esta función enzimática competitiva en la biogénesis y las actividades antimicrobianas de las vesículas extracelulares. Cuando *S. lividans* secreta peptidasas pertenecientes a la familia S41 y al tipo S1, causan daños significativos a otros microorganismos como *Aspergillus proliferans*, *Verticillium dahliae* e incluso afectan a *Escherichia coli*, originando aglomeración y distorsión en su estructura [90]. Por otro lado, las enzimas hidrolíticas son esenciales para entender cómo las bacterias se vuelven resistentes a ciertos antibióticos. Estas enzimas hidrolizan el anillo lactámico de 4 miembros de antibióticos  $\beta$ -lactámicos como la penicilina, cefalosporina, los carbapenémicos y

monobactámicos, convirtiéndolos en compuestos biológicamente inactivos [91]. Las enzimas inactivadoras desempeñan un papel importante en este proceso. Por ejemplo, las  $\beta$ -lactamasas alteran la estructura cíclica de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos antes de que puedan llegar a su objetivo; enzimas inactivadoras de aminoglucósidos, como la N-acetiltransferasa, la O-fosfotransferasa y la O-adenosiltransferasa que modifican la estructura de los aminoglucósidos impidiendo su función [51, 92]; la cloranfenicol acetiltransferasa que desactiva el cloranfenicol uniéndole grupos acetilo, lo que evita que se adhiera al ribosoma bacteriano [93]. En cambio, cuando las bacterias producen enzimas que desactivan los antibióticos, no solo se benefician ellas, sino que a toda la comunidad evitando que haya demasiado antibiótico en el ambiente, lo que es útil para proteger a todas las bacterias, incluso a las que pueden ser dañadas por esos antibióticos sin importar si son o no de la misma especie [94].

Las vesículas extracelulares (VE) son muy importantes en las interacciones entre bacterias y eucariotas, ya que transportan componentes que influyen en la competencia y la señalización [95]. Las bacterias (en especial las Gram-negativas), producen VE durante su crecimiento normal, aunque aún se investigan sus mecanismos de formación y carga [96]. En bacterias Gram-negativas, las VE se liberan fácilmente de la membrana externa debido a que su pared celular es delgada. Por otro lado, en las bacterias Gram-positivas, la formación de estas vesículas es un proceso más

complicado debido a una barrera de peptidoglicano más gruesa. Esta diferencia en cómo se forman las VE afecta la función e interacción de estas estructuras en diversos organismos. Estas vesículas actúan como transporte de varias moléculas inmunomoduladoras que pueden afectar el entorno y las interacciones con otros organismos. También son importantes para la colonización de nichos, la adhesión a superficies, la transmisión de factores de virulencia, la influencia en la respuesta inmunológica del huésped y la capacidad de citotoxicidad [97]. En conjunto, la formación y función de las vesículas extracelulares son procesos regulados y fundamentales para las relaciones entre bacterias y su entorno, incluidos los organismos huésped [98]. Comprender estas estructuras puede ayudar a desarrollar estrategias terapéuticas contra infecciones y enfermedades bacterianas.

### *Competencia mediada por contacto*

Diversas especies bacterianas interactúan físicamente en entornos de alta densidad celular compartiendo información y compitiendo entre ellas. Estas interacciones incluyen compartir material genético a través de plásmidos y mecanismos competitivos. Algunas bacterias se han adaptado para competir en proximidad física, presentando componentes en su membrana y envoltura que les permiten esta adecuación, desempeñando un papel crucial en la supervivencia de poblaciones densas. Tales mecanismos afectan la inhibición y

organización de la comunidad bacteriana en estos lugares [99]. El mecanismo de competencia conocido como inhibición dependiente de contacto (IDC) involucra una proteína de la membrana que porta una toxina celular, este mecanismo de competencia es común en bacterias Gram-negativas y se relaciona con señales que dependen del contacto. Se han caracterizado estructuralmente varios complejos de toxina/proteína de inmunidad IDC en diferentes organismos, como *Burkholderia*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae* y *Pseudomonas aeruginosa* PABL017 [100]. El sistema de IDC consta de tres partes: CdiA, CdiB y CdiI. Las dos primeras son homólogas a las proteínas de un sistema de secreción bipartito. CdiB, una proteína  $\beta$ -barril de membrana externa, se extiende fuera de la célula, mientras que CdiI protege a la célula productora al inhibir a CdiA. Cuando una célula productora de IDC entra en contacto con una célula diana, la toxina CdiA se mueve a través de la membrana de la célula diana, ayudada por la proteína BamA. La toxina llega al periplasma y, en algunos casos, al citoplasma, gracias a interacciones específicas con receptores de membrana interna [101]. Se ha identificado una nueva familia de proteínas CdiA en la cepa de *E. coli* CdiA que utiliza lipopolisacáridos como receptores para reconocer bacterias objetivo. La capacidad de reconocimiento de las células diana se ve notablemente mejorada gracias a la presencia de un ácido graso único añadido a la región de unión de CdiA al receptor [102]. Esta especificidad en los receptores de las células diana hace que la IDC sea eficaz contra

bacterias estrechamente relacionadas que compiten por nichos similares [103].

En este contexto, las biopelículas son un ejemplo de cómo las bacterias, en ambientes organizados, desencadenan los mecanismos de IDC. Las biopelículas son estructuras comunitarias formadas por la colaboración entre células, lo que crea condiciones competitivas y estresantes. Dentro de la biopelícula los recursos son limitados, lo que fomenta la competencia entre las células y da lugar a estrategias de explotación e interferencia [104]. Por ejemplo, *Burkholderia multivorans* puede mediar la competencia interbacteriana en la misma cepa y promover la adhesión bacteriana al expresar genes que codifican dos sistemas IDC [105]. Además de los desafíos internos, las biopelículas protegen a las bacterias de amenazas externas, excluyendo a células no relacionadas. En el desarrollo de las biopelículas, se forman estructuras tridimensionales llamadas "pilares" que proporcionan un entorno más favorable para ciertas células. El sistema IDC evita que las células sensibles al sistema accedan a estos pilares, esta exclusión selectiva ayuda a mantener la comunidad en las biopelículas y protege contra invasiones externas. En conjunto, las funciones del sistema IDC no solo inhiben a competidores directos, sino que también contribuyen a la defensa dentro de las biopelículas [106]. El sistema de secreción tipo VI (T6SS) es una maquinaria multiproteica que pertenece a la familia de sistemas de inyección contráctil (SIC), que inyecta efectores en células procarióticas y eucariotas con una

estructura de aguja cargada de efectores envuelta en una vaina, cuya contracción impulsa la aguja hacia la célula competidora, contribuyendo tanto a la manipulación del huésped como a la competencia interbacteriana [107, 108]. Se encuentra ampliamente en bacterias Gram-negativas, especialmente en Proteobacterias y Bacteroidetes, en bacterias comensales y patógenas de plantas y del intestino humano [109, 110]. Los efectores administrados por el T6SS incluyen proteínas antibacterianas como las peptidoglicano hidrolasas, efectores eucariotas que actúan en el citoesqueleto y toxinas como ADNasas, fosfolipasas y NAD<sup>+</sup> hidrolasas que pueden atacar a todo tipo de células [111]. Este sistema es importante para la reorganización de las comunidades bacterianas y en procesos patogénicos. Al eliminar a sus competidores, las bacterias también pueden liberar material genético que otras bacterias competentes pueden adquirir, incluyendo genes de resistencia a antibióticos, facilitando su propagación en la población bacteriana [107].

Además de la IDP, el T6SS y las VE, las bacterias Gram-negativas utilizan su membrana externa como un sistema efectivo para el transporte de toxinas insolubles conocido como Intercambio de la Membrana Externa (IME), característico del orden de las Myxococcales, donde las células comparten componentes de la membrana, como fosfolípidos y lipoproteínas insolubles, mediante contacto directo [112]. El IME también se relaciona con comportamientos como la formación de colonias y la esporulación [113]. Se ha sugerido

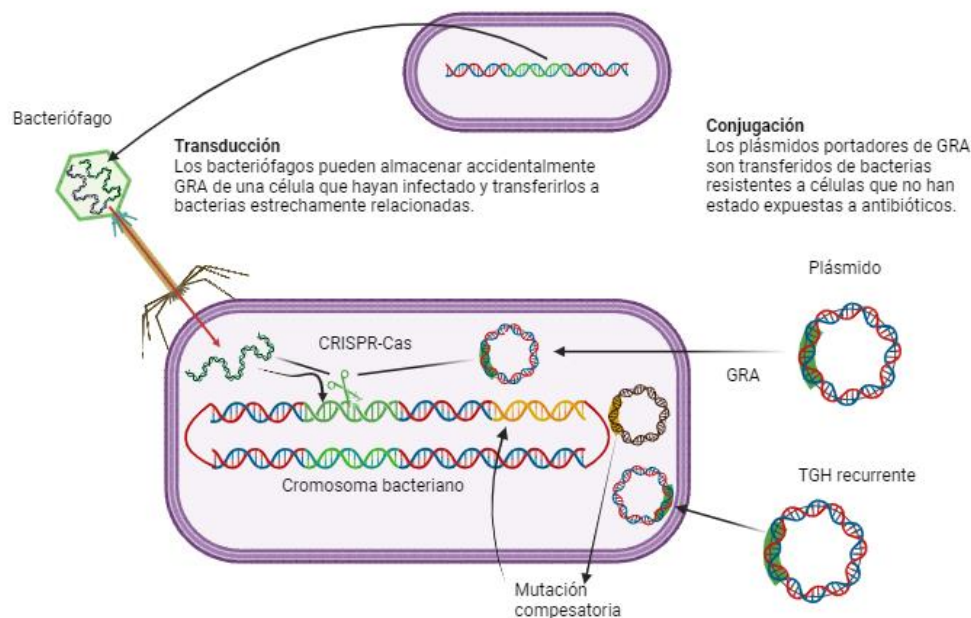
recientemente que el IME desempeña un papel importante en la defensa al dispersar el daño en la membrana a lo largo de una población celular [114]. La prevalencia del antagonismo en los entornos bacterianos ha ejercido una influencia significativa en la diversificación de las toxinas. Esta hostilidad característica de la vida unicelular ha desempeñado un papel fundamental en la configuración de la evolución bacteriana. A medida que las bacterias compiten por recursos limitados en espacios microscópicos, su lucha por la supervivencia ha llevado al desarrollo y refinamiento de mecanismos de antagonismo y defensa altamente especializados. El antagonismo no solo ha moldeado la interacción entre las bacterias, sino que también ha impulsado su adaptación y evolución molecular.

### **Mecanismos genéticos de la resistencia a antibióticos**

Las bacterias tienen la habilidad de desarrollar rápidamente resistencia a antibióticos naturales debido a su exposición previa a estas moléculas en la naturaleza. Los mecanismos de resistencia pueden ser intrínsecos, como la prevención de la entrada inicial del antibiótico a través de la pared celular o su expulsión antes de alcanzar su objetivo mediante bombas de eflujo específicas. Un ejemplo de mecanismos intrínsecos involucra mutaciones constitutivas y no constitutivas en las cefalosporinasas. Estas mutaciones ocurren en el cromosoma y su expresión se ve influenciada por mutaciones en

los genes *AmpC*, específicamente en los reguladores *ampR* y *ampD* [115]. Estas mutaciones sobreexpresan la enzima cuando el microorganismo ha estado expuesto a betalactámicos en *E. coli*, resistiendo a todas las penicilinas en combinación con inhibidores de betalactamasas, a las cefalosporinas de 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup> generación, a las cefamicinas y a los monobactámicos, pero siguen siendo sensibles a las cefalosporinas de 4.<sup>a</sup> generación y a los carbapenémicos [116]. La resistencia puede adquirirse mediante la transmisión de genes de resistencia a antibióticos (GRA). Esta transmisión puede llevarse a cabo a través de plásmidos mediante un proceso llamado transferencia genética horizontal (TGH; Figura 2), por medio de puentes citoplasmáticos,

incluso entre bacterias que están relacionadas filogenéticamente [117, 118]. Asimismo, especies microbianas no patógenas que llevan genes de resistencia pueden actuar como reservorios ecológicos para bacterias patógenas [119]. Estos mecanismos implican la adquisición de ADN desnudo y elementos genéticos móviles, tales como plásmidos, transposones, integrones, casetes de genes y bacteriófagos [120]. Algunos de estos mecanismos pueden transferir varios GRA a la vez cuando están dentro de la célula huésped, integrándose en el ADN celular o permaneciendo libre en el citoplasma. Los plásmidos, como los plásmidos R que confieren resistencia a los antibióticos, codifican funciones no esenciales para la supervivencia



**Figura 2.** Las bacterias patógenas cuentan con la capacidad de incorporar genes de resistencia a los antibióticos (GRA) a través de dos principales mecanismos de transferencia horizontal de genes (THG): la conjugación y la transducción. Estos procesos permiten la adquisición de material genético entre bacterias, facilitando la expansión de resistencia a los antibióticos dentro de la población bacteriana, lo que les permite desarrollar mutaciones compensatorias que contrarrestan los costes de adaptación impuestos por la presencia de GRA.

bacteriana, pero proporcionan ventajas en ciertas condiciones de crecimiento [121].

Algunos plásmidos conjugativos contienen un grupo de genes llamados genes de transferencia que facilitan su transmisión entre diferentes células mediante la TGH. Muchos de estos plásmidos llevan formas múltiples de resistencia que contrarresta la acción de diversos tipos de antibióticos, resultando que los tratamientos antibacterianos sean menos efectivos [122]. Por ejemplo, el proceso de transformación natural en bacterias Gram-negativas implica dos componentes clave: los pili tipo IV (T4P) y un mecanismo de translocación de ADN llamado sistema Com. El T4P entra en contacto con el ADN en el entorno extracelular y facilitan su transporte a través de la membrana externa hacia el espacio periplásmico. Luego, el sistema Com interactúa con el ADN que lo convierte en una sola hebra que puede atravesar la membrana interna antes de integrarse en el genoma del huésped [123]. Esta capacidad de transformación contribuye a la diversificación del genoma bacteriano, proporcionando al huésped la ventaja de adaptarse y expandirse rápidamente en diferentes nichos [124]. En la naturaleza, las moléculas de ADN extracelular que contienen GRA son liberadas por células vivas o como resultado de la lisis celular, persistiendo en el ambiente durante semanas, como se ha observado en investigaciones recientes [123]. Las moléculas liberadas pueden actuar como fuente y vehículos de GRA en poblaciones microbianas, lo que desempeña un papel fundamental en la ecología y evolución de los

microorganismos. A diferencia de los plásmidos conjugativos que tienen sistemas de partición activos y pueden mantenerse en los huéspedes, los plásmidos no móviles corren el riesgo de perderse fácilmente durante la replicación celular, especialmente en condiciones no selectivas [125].

Los plásmidos son entidades capaces de replicarse de forma autónoma que presentan genes de resistencia frente a una variedad de clases de antibióticos usualmente llevados por transposones, lo que otorga resistencia simultánea a múltiples categorías de antibióticos y iones metálicos [126]. Además, la capacidad de transferir genes a través de grandes distancias genéticas hacia diversas especies, géneros e incluso reinos, está intrínsecamente vinculada al espectro de hospedadores del plásmido. Un estudio reciente que utiliza análisis de modelos matemáticos destaca que la conjugación podría ser hasta 1000 veces más común como mecanismo de transferencia de genes de resistencia en comparación con la transducción [127]. Los plásmidos más destacados son aquellos encargados de diseminar genes de resistencia a carbapenemasas, betalactamasas de espectro extendido (ESBL) como *bla*<sub>CTX-M</sub> y genes de resistencia a quinolonas entre bacterias Gram-negativas, incluso a través de distancias geográficas considerablemente amplias [45]. Además, en bacterias Gram-positivas se encuentran otros componentes genéticos como los transposones conjugativos o elementos conjugativos integradores, que también participan en el proceso de conjugación. Estos

elementos pueden insertarse en el cromosoma, pero conservan la capacidad de escisión y transferencia mediante la conjugación. Un ejemplo de ello son los miembros de la familia Tn916, que portan resistencia a la tetraciclina [128]. Las condiciones propicias para la transferencia de genes de resistencia a través de la conjugación incluyen entornos de alta densidad celular, como el intestino humano o animal, biopelículas, entornos hospitalarios y situaciones de coinfección [72]. Aunque algunos determinantes de resistencia se han asociados con plásmidos durante mucho tiempo [129], otros han migrado a estos elementos desde los cromosomas, una tendencia que se ha acelerado desde el uso generalizado de antibióticos hace aproximadamente 70 años [130]. Otra tendencia emergente implica la concentración de genes de resistencia en plásmidos, posiblemente como respuesta a las presiones selectivas del entorno. Un ejemplo relevante es el plásmido conjugativo pSK41 en *Staphylococcus aureus*, el cual alberga una secuencia de inserción IS257 que favorece la adquisición de pequeños plásmidos de resistencia [131].

Otro mecanismo de transferencia de GRA, conocido como transducción, implica a los bacteriófagos (fagos), que actúan como vehículos esenciales para el intercambio genético. Los GRA, presentes en los cromosomas o plásmidos bacterianos, pueden ser transportados por fagos durante su ciclo de infección (Figura 2). Este proceso resulta de la escisión imprecisa del genoma del fago, lo que ocasionalmente facilita la incorporación

involuntaria de genes del huésped. Este mecanismo fue identificado en 1951 en diversas especies bacterianas, convirtiéndose rápidamente en una herramienta esencial para la biología molecular, permitiendo la investigación de la estructura del genoma bacteriano [132]. En cuanto a la transducción, hay dos tipos: la generalizada y la especializada. La primera permite a los fagos llevar cualquier parte del cromosoma bacteriano, mientras que la segunda se limita a ciertas secciones. En la transducción generalizada, el cromosoma bacteriano se descompone cuando los fagos causan lisis, y a veces un pedazo queda encapsulado, formando una "partícula transductora". Estos fagos "descendientes" solo tienen una cápside de origen viral y carecen de sus propios genes. Aun así, la partícula transductora puede inyectar genes bacterianos en una célula receptora, que los incorpora al genoma huésped mediante recombinación. Para que esto funcione, los fagos deben reconocer los receptores celulares y tener homología con el genoma de la célula receptora para facilitar la recombinación. También es posible que el ADN transducido por el fago provenga de un plásmido, permitiendo que se recicle como un plásmido en la nueva célula. La transducción generalizada puede ser realizada por fagos virulentos o moderados durante su ciclo lítico. Por otro lado, la transducción especializada es más típica de fagos templados, que insertan sus genomas en una región específica del cromosoma huésped. Si hay una escisión imprecisa del profago, se pueden capturar genes

cercanos al punto de integración del fago. Si las cápsides con el genoma del fago modificado y los genes extraños infectan a otras bacterias e ingresan al cromosoma huésped, se logra la transducción de los genes adquiridos. Cabe recalcar que la probabilidad es muy baja que estos genes transferidos estén relacionados con la resistencia a los antibióticos [133]. Al implementar un modelo de virulencia tanto *in vitro* como *in vivo* en *S. aureus*, el estudio realizado por [131] presentó sólida evidencia de cómo los fagos liberados por una subpoblación de células lisogénicas pueden lisar otras células sensibles a los fagos en el mismo entorno, permitiendo la incorporación de genes benéficos provenientes de los competidores eliminados y la reintroducción posterior de estos genes en las células lisogénicas hospedadoras restantes, creando una mayor diversidad genética. Este estudio fortalece aún más la destacada contribución de los fagos en la transmisión de genes de resistencia a los antibióticos entre bacterias hospedadoras. La propagación de GRA es inducida debido al aumento en la producción y consumo de antibióticos, ya sea en el ámbito médico o en la polémica práctica de administrarlos a animales destinados a la producción de alimentos para estimular su crecimiento [134, 135]. A pesar de que la transferencia de resistencia a antibióticos (TRA) puede imponer un costo metabólico a las bacterias, su capacidad de adaptación les permite mitigar este costo y mantener la resistencia incluso en ausencia de presión selectiva [136, 137, 138, 139]. Hallamos diversos ejemplos que indican la presencia de

GRA en entornos aparentemente libres de ellos, generando varias posibles explicaciones para este fenómeno. En primera instancia, es posible que estos genes sean parte de un caudal genético preexistente con baja prevalencia en la microbiota natural. Ejemplos incluyen los genes *erm*, presentes en la microbiota del suelo [140], o los genes *qnr*, que se encuentran en la microbiota acuática [141]. Básicamente, el resistoma antibiótico presente en el suelo alberga una amplia variedad de genes de resistencia a los antibióticos. La exploración sistemática de estos genes es crucial para prever la potencial aparición de bacterias resistentes con relevancia clínica [142] (Figura 3). Un respaldo sólido a la idea de una antigua evolución y diversificación de los genes que confieren resistencia a los antibióticos, se obtiene al examinar filogenéticamente las  $\beta$ -lactamasas.

Otra explicación se vincula con la selección previa inducida por el uso de antibióticos, lo que resulta en la "integración" de GRA en el genoma bacteriano, estos genes pueden desplazarse hacia otros ecosistemas y competir eficazmente con genotipos susceptibles en ausencia de la presión selectiva ejercida por los antibióticos, como podría ocurrir en ambientes donde no hay presencia de estos medicamentos. Este proceso implica mutaciones compensatorias que disminuyen el costo de adaptación [33]. Es fundamental la secuenciación de los GRA presentes en el entorno seguida de un análisis filogenético integrado que incorpore otros genes similares provenientes de bases de datos. Esta



resistencia, tanto en el ámbito clínico como en el medio ambiente [148]. A pesar de esta limitación, se ha identificado que ciertos entornos destacados por su intensa actividad de intercambio genético, como las plantas de tratamiento de aguas residuales, los efluentes hospitalarios, la acuicultura, los desechos agrícolas y de mataderos, se presentan como escenarios propicios para la ocurrencia de estos eventos debido a la concentración elevada de bacterias, fagos y plásmidos que caracteriza a tales entornos [149].

Asimismo, algunos elementos de resistencia a altas concentraciones de antibióticos también desempeñan otras funciones en los organismos huéspedes originales, un fenómeno que se conoce como pleiotropía [150]. La resistencia a los antibióticos se clasifica como un rasgo pleiotrópico que generalmente conlleva compensaciones ecológicas. Muchas proteínas como la pirrolnitrina, 2,4-diacetilfloroglucinol, piocianina y el ácido fenacín-1-carboxílico producidas por varias especies de *Pseudomonas* [151], y especialmente los genes relacionados con la resistencia a los antibióticos, forman parte de redes biológicas interconectadas. Como resultado, las mutaciones adaptativas influyen en la expresión de múltiples características simultáneamente, lo que se denomina efectos pleiotrópicos. Por lo tanto, las mutaciones adaptativas van acompañadas de compensaciones en términos de aptitud en diferentes entornos [152]. Un ejemplo ilustrativo es el caso de las bacterias que se adaptan a condiciones de mayor temperatura y, como resultado, desarrollan resistencia al

antibiótico rifampicina [153].

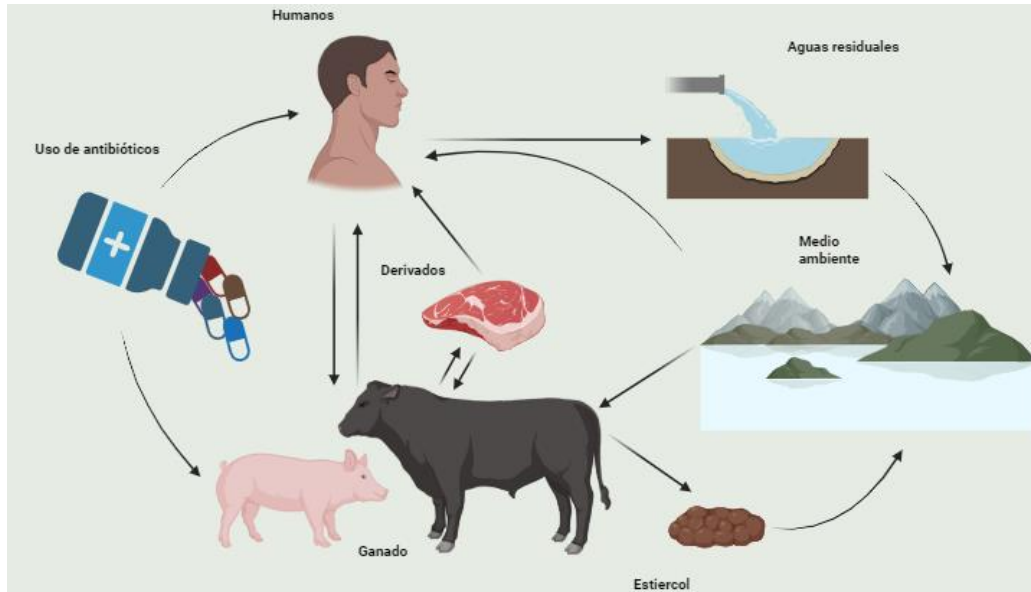
### **Transmisión de resistencia a antibióticos por presiones antropogénicas**

La biodiversidad microbiana, con la función principal de mantener procesos biológicos en entornos acuáticos y terrestres, constituye un pilar esencial en la comprensión de la vida en nuestro planeta [154]. Un aspecto interesante de esta relación es la influencia de los antibióticos como elemento ecológico, capaz de generar alteraciones en la estructura de las comunidades bacterianas naturales [155]. Este fenómeno, puede ocasionar la desaparición o inhibición de ciertos grupos bacterianos, incluso influye en organismos no directamente afectados, pero que poseen funciones ecológicas esenciales [74], finalizando en una disminución en la biodiversidad microbiana. Estos compuestos impactan en el crecimiento y las actividades enzimáticas de las comunidades bacterianas, afectando funciones ecológicas primordiales, como la producción de biomasa y la transformación de nutrientes, llevando al desgaste en la estabilidad funcional de los ecosistemas [156]. Los antibióticos, incluso los de espectro amplio, ejercen un efecto selectivo sobre distintos grupos microbianos; estos grupos pueden variar desde hongos y bacterias hasta una única especie. Esta selectividad desencadena cambios en la abundancia relativa de especies microbianas, alterando las interacciones que normalmente se establecen entre ellas. Este efecto es de particular importancia debido a las funciones ecológicas

vitales que cumplen las comunidades microbianas naturales [94, 157]. Por lo tanto, es necesario aplicar enfoques de protección más específicos, utilizando el concepto de servicios del ecosistema. Para evaluar correctamente los riesgos de las moléculas antibióticas y su impacto en la salud del ecosistema, es crucial comprender a fondo las complejas interacciones entre estos compuestos y las bacterias en su entorno natural. Las cantidades de antibióticos en lugares como el suelo y el agua son muy diferentes, y van desde unos pocos hasta cientos de nanogramos por litro o kilogramo de suelo. Esta variación es más evidente en áreas afectadas por actividades humanas, como los desechos de hospitales y aguas residuales, además de suelos tratados con estiércol o utilizados en la cría de ganado [158, 159]. La presencia de restos de antibióticos en el medio ambiente se debe tanto a su liberación continua como a su persistencia [160]. La capacidad de persistencia varía según el tipo de antibiótico, mientras que algunos, como las penicilinas, se descomponen fácilmente, otros como las fluoroquinolonas (ciprofloxacino), macrólidos (tilosina) y tetraciclinas son mucho más resistentes, lo que prolonga su permanencia en el entorno, amplía su dispersión y aumenta sus concentraciones [161]. Entre los antibióticos más estudiados y detectados en el agua se encuentran los carbapenémicos, betalactámicos, aminoglucósidos, macrólidos, fluoroquinolonas, eritromicina, tetraciclinas, vancomicina y sulfonamidas [62]. La presencia de estos compuestos en el agua se debe

principalmente a que no se eliminan completamente en la orina y las heces humanas, ya sea como excreciones incompletas o como metabolitos activos, llegando finalmente a las plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR) [162], y aunque estas plantas no están específicamente diseñadas para eliminar antibióticos, constituyen una fuente importante de liberación al medio ambiente, ya que las moléculas no se eliminan por completo [163]. Es importante resaltar que, en México, la legislación actual no establece requisitos de concentración de antibióticos para el vertido de aguas tratadas en cuerpos receptores [134]. Este vacío normativo conduce a la diseminación y proliferación de antibióticos en el medio ambiente, exponiendo a los microorganismos acuáticos y del suelo a estas sustancias químicas de manera crónica, lo que resulta en un ciclo de contaminación y propagación de GRA.

La dispersión de antibióticos y GRA también se vincula con la aplicación de estiércol y lodos al suelo como fertilizantes, así como con el riego con agua recuperada. Estos procesos contribuyen a la propagación de antibióticos y genes de resistencia en el suelo. Además, existe la posibilidad de que los antibióticos sean absorbidos por plantas y otros organismos del suelo cuando se fertilizan con estiércol animal o aguas residuales para riego [23] (Figura 4). Aunque aún no se comprenden completamente los posibles efectos negativos de la ingestión de antibióticos presentes en las plantas debido a la complejidad de los ecosistemas, la variedad de antibióticos, su permanencia en el medio



**Figura 4.** La propagación de la resistencia a los antibióticos no se trata de un proceso aislado; sino de un ciclo complejo que implica interacciones entre el uso de antibióticos en la atención médica y la agricultura. Este ciclo se completa con la liberación de desechos contaminados en el medio ambiente, generando así un sistema de retroalimentación que contribuye a la resistencia a los antibióticos a través de diversas vías.

ambiente y las interacciones con otros productos químicos, existe inquietud sobre la posibilidad de provocar reacciones alérgicas o tóxicas, así como de contribuir al aumento de la resistencia a los antibióticos en los seres humanos [165]. El Valle del Mezquital ofrece un ilustrativo ejemplo de más de un siglo de utilización de aguas residuales sin tratar junto con escurrimientos superficiales del Área Metropolitana de la Ciudad de México, localizada a 80 km al sur del valle. Este régimen prolongado de riego con aguas residuales ha generado un incremento significativo en la presencia de genes *sul*, responsables de la resistencia a las sulfonamidas, junto con una acumulación notoria de antibióticos. Entre los genes de resistencia a las sulfonamidas, el *sulI* se encuentra frecuentemente enlazado con el

gen *qacEΔ1* en integrones de clase 1, esta conexión se observa principalmente en entornos clínicos [166]. No obstante, los integrones de clase 1 también se encuentran de manera extensa en entornos no clínicos como el suelo, lodos de aguas residuales y lodos de origen animal. Esto facilita la adquisición, intercambio y expresión de genes insertados en cassettes genéticos, incluyendo aquellos que confieren resistencia a una amplia gama de familias de antibióticos. El riego continuo con aguas residuales sin tratamiento a lo largo de un siglo ha resultado en un aumento en la materia orgánica del suelo y ha duplicado los niveles de nitrógeno y fósforo, generando un considerable incremento en la biomasa microbiana total del suelo. Además, los niveles totales de metales pesados como Zn, Cu, Cd, Pb y Cr, así como las

concentraciones biodisponibles de Zn, Cu y Cd, han experimentado un aumento de entre tres y nueve veces en comparación con los suelos no sometidos a riego [167]. La forma en que estos contaminantes interactúan en la capa superficial del suelo, junto con las características mencionadas anteriormente, plantea la posibilidad de que los antibióticos puedan infiltrarse hacia capas más profundas y, en última instancia, llegar a las aguas subterráneas [160]. Algunas tecnologías de tratamiento, como el anaeróbico y aeróbico, la coagulación, los biorreactores de membrana y los procesos de desinfección, se consideran métodos potenciales para limitar la resistencia a los antibióticos en el medio ambiente [168].

Los antibióticos tienen un impacto significativo en funciones ecológicas como la transformación del nitrógeno, la metanogénesis, la reducción de sulfatos, el ciclo de nutrientes y la degradación de la materia orgánica [169]. Por ejemplo, las sulfonamidas han demostrado cambiar la diversidad microbiana, disminuyendo tanto la biomasa microbiana como la relación entre bacterias y hongos [170]. En términos de desnitrificación, las concentraciones ambientales significativas de fluoroquinolonas y sulfonamidas pueden inhibir parcialmente la actividad de bacterias oxidantes, afectando la dinámica de las comunidades microbianas en sistemas acuáticos y alterando el comportamiento del nitrógeno y la abundancia de genes funcionales de bacterias desnitrificantes [171].

No obstante, la falta de pruebas estandarizadas dificulta las generalizaciones sobre los efectos

de los antibióticos en los procesos biogeoquímicos. Específicamente, las concentraciones bajas de antibióticos, referidas a niveles subinhibitorios y no letales (por ejemplo, nanogramos por litro o kg de suelo), pueden tener consecuencias indirectas a largo plazo en especies o consorcios microbianos que no son afectados directamente por su presencia [86]. Estas bajas concentraciones actúan de tres formas: seleccionando resistencia a través de la amplificación de bacterias resistentes preexistentes y promoviendo la aparición de resistencia de novo [30]; generando variabilidad genética y fenotípica al acelerar la tasa de evolución adaptativa, incluyendo el desarrollo de resistencia; y actuando como moléculas de señalización que influyen en una gama de actividades fisiológicas, desde la virulencia hasta la formación de biopelículas y la expresión génica [172]. Este enfoque resalta cómo los antibióticos impactan tanto en las funciones directas como en las consecuencias indirectas que tienen en las comunidades microbianas y su papel ecológico, subrayando la importancia de considerar tanto los efectos inmediatos como los resultados a largo plazo de la exposición a antibióticos en entornos naturales.

## CONCLUSIONES

La resistencia a los antibióticos emerge como una grave amenaza tanto a nivel mundial como local, llevando a la pérdida de vidas y daños económicos significativos. A pesar de los triunfos iniciales en la medicina moderna con el

descubrimiento y desarrollo de antibióticos, su uso desmedido y sin control ha provocado la aparición de microorganismos resistentes. Este problema complejo afecta a diversas especies bacterianas de importancia médica y ambiental, desafiando los esfuerzos por controlarla debido a sus causas multifactoriales, que incluyen el uso indebido de antibióticos, el uso excesivo en la agricultura, la TGH, entre otras. Además de las implicaciones en la salud humana, la resistencia afecta a plantas y animales, lo que requiere la búsqueda constante de nuevos antibióticos y una comprensión más profunda de los mecanismos y genes involucrados. La concentración urbana, los fallos en la gestión hospitalaria y la contaminación ambiental contribuyen a este desafío, mientras que la evolución ancestral de la resistencia revela la interminable competencia entre microorganismos. La rápida propagación de genes de resistencia sin presión selectiva antibiótica plantea una problemática persistente. Por lo tanto, es crucial emprender acciones a nivel mundial para resolver este problema crítico, y una opción prometedora es la investigación con péptidos antimicrobianos. Estos péptidos tienen la capacidad de combatir una amplia variedad de microorganismos, son menos propensos a generar resistencia, tienen un impacto ambiental reducido y una baja probabilidad de desarrollar superbacterias. Es importante señalar que, aunque los péptidos antimicrobianos muestran un gran potencial, la investigación y el desarrollo deben abordar desafíos específicos, como la estabilidad, la producción a gran escala y la mejora de la

eficacia clínica. No obstante, explorar alternativas como los péptidos antimicrobianos resulta esencial para asegurar tratamientos efectivos en el futuro.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores manifiestan que no tiene ningún conflicto de intereses con el contenido de este artículo.

## AGRADECIMIENTOS

El primer autor agradece la beca de estancia posdoctoral otorgada por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCyT), CVU: 309635. El Dr. Jesús Muñoz-Rojas es miembros del S.N.I.; por lo que agradece a esta institución por su apoyo. A la VIEP-BUAP por el apoyo para llevar a cabo nuestras investigaciones. También agradecemos a la Dirección Internacionalización de la Investigación de la BUAP, quienes amablemente nos apoyan para que el conocimiento rebase las fronteras nacionales.

## REFERENCIAS

- [1]. Gattinger D, Pichler K, Weil T, Sattler B. A comparative approach to confirm antibiotic-resistant microbes in the cryosphere. *Frontiers in Microbiology*, 2023; 14:1212378. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1212378>
- [2]. Benavides-Plascencia L, Aldama-Ojeda AL, Vázquez HJ. Vigilancia de los niveles de

uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. *Salud Pública de México*, 2005; 47:219-226. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/6612>

[3]. D'costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WWL, Schwarz C, Wright GD. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*, 2011; 477(7365): 457-461. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature10388>

[4]. MacLean RC, San Millan A. The evolution of antibiotic resistance. *Science*, 2019; 365(6458): 1082-1083. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.aax3879>

[5]. Hopwood DA. How do antibiotic-producing bacteria ensure their self-resistance before antibiotic biosynthesis incapacitates them? *Molecular Microbiology*, 2007; 63(4): 937-940. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05584.x>

[6]. Abrudana MI, Smakman, F, Grimbergena AJ, Westhoffa S, Millera EL, van Wezela GP, Rozena DE. Socially mediated induction and suppression of antibiosis during bacterial coexistence. *PNAS*, 2015; 112(35): 11054-11059. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.1504076112>

[7]. Ospino-Bejarano KA, Castilla-Pérez MG, Sánchez-Mora RM. Resistencia microbiana desde una perspectiva metagenómica. *NOVA*, 2018; 16(29): 91-100. Disponible en: <https://repository.unad.edu.co/handle/10596/29982>

[8]. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2009; 27(2):116-129. Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S0213005X08000323&r=28>

[9]. Hincapié-Morales PA, García-Bastos JL, Gómez-Marín D, *et al.* Reacciones adversas a betalactámicos: una revisión de tema. *Medicina U.P.B.* 2021; 40(1):55-64. Disponible en: <https://doi.org/10.18566/medupb.v40n1.a08>

[10]. Lenz KD, Klosterman KE, Mukundan H, Kubicek-Sutherland JZ. Macrolides: From toxins to therapeutics. *Toxins*, 2021; 13(5):347. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/toxins13050347>

[11]. Myers AG, Clark RB. Discovery of macrolide antibiotics effective against multi-drug resistant gram-negative pathogens. *Accounts of Chemical Research*, 2021; 54(7):1635-1645. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00020>

[12]. Scaria J, Anupama KV, Nidheesh PV. Tetracyclines in the environment: An overview on the occurrence, fate, toxicity, detection, removal methods, and sludge management. *Science of the Total Environment*, 2021; 771:145291. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145291>

[13]. Rusu A, Buta EL. The development of third-generation tetracycline antibiotics and new perspectives. *Pharmaceutics*, 2021; 13(12):2085. Disponible en:

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122085>

[14]. Alós JI. Quinolonas. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2009; 27(5):290-297. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.03.001>

[15]. Bush NG, Diez-Santos I, Abbott LR, Maxwell A. Quinolones: Mechanism, lethality and their contributions to antibiotic resistance. *Molecules*, 2020; 25(23):5662. Disponible en:

<https://doi.org/10.3390/molecules25235662>

[16]. Böttger EC, Crich D. Aminoglycosides: Time for the resurrection of a neglected class of antibacterials? *ACS Infectious Diseases*, 2020; 6(2):168-172. Disponible en:

<https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.9b00441>

[17]. Jospe-Kaufman M, Siomin L, Fridman M. The relationship between the structure and toxicity of aminoglycoside antibiotics. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2020; 30(13): 127218. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127218>

[18]. Ovung A, Bhattacharyya J. Sulfonamide drugs: structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions. *Biophysical Reviews*, 2021; 13:259-272. Disponible en:

<https://doi.org/10.1007/s12551-021-00795-9>

[19]. Hu J, Li X, Liu F, *et al.* Comparison of chemical and biological degradation of sulfonamides: Solving the mystery of sulfonamide transformation. *Journal of Hazardous Materials*, 2022; 424: 127661. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127661>

[20]. Pigrau C, Almirante B. Oxazolidinonas, glucopéptidos y lipopéptidos cíclicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2009; 27(4):236–246. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.02.004>

[21]. Ward Doelman, Sander I. van Kasteren. Synthesis of glycopeptides and glycopeptide conjugates. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2022; 20:6487-6507. Disponible en:

<https://doi.org/10.1039/D2OB00829G>

[22]. Foti C, Piperno A, Scala A, Giuffrè O. Oxazolidinone antibiotics: Chemical, biological and analytical aspects. *Molecules*, 2021; 26(14):4280. Disponible en:

<https://doi.org/10.3390/molecules26144280>

[23]. Grenni P, Ancona V, Barra-Caracciolo A. Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: A review. *Microchemical Journal*, 2018; 136: 25-39. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.02.006>

[24]. Oliva-Martínez MM, Báez-Gómez AL. Epidemia silente del siglo XXI. Resistencia microbiana a los antibióticos. *Revista Electrónica Medimay*, 2019; 26(2): 233-247. Disponible en:

<https://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1419/1657>

[25]. Berendonk TU, Manaia CM, Merlin C, *et al.* Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nature Reviews, Microbiology*, 2015; 13:310-317. Disponible en:

<https://doi.org/10.1038/nrmicro3439>

[26]. Li S, Show PL, Ngo HH, Ho SH. Algae-mediated antibiotic wastewater treatment: A critical review. *Environmental Science and*

Ecotechnology, 2022; 9: 100145. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ese.2022.100145>

[27]. Segawa T, Takeuchi N, Rivera A, Yamada A, Yoshimura Y, Barcaza G, *et al.* Distribution of antibiotic resistance genes in glacier environments. *Environmental Microbiology Reports*, 2013; 5: 127–134. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1758-2229.12011>

[28]. Gattinger D, Pichler K, Weil T, Sattler B. A comparative approach to confirm antibiotic-resistant microbes in the cryosphere. *Frontiers in Microbiology*, 2023; 3(14):1212378. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1212378>

[29]. Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD, Barton HA, Wright GD. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS ONE*, 2012; 7: e34953. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034953>

[30]. Larsson DGJ, Flach CF. Antibiotic resistance in the environment. *Nature Reviews Microbiology*, 2022; 20:257-269. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00649-x>

[31]. Su M, Satola SW, Read TD. Genome-based prediction of bacterial antibiotic resistance. *Journal of Clinical Microbiology*, 2019; 57:e01405-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JCM.01405-18>

[32]. Zainab SM, Junaid M, Xu N, Malik RN. Antibiotics and antibiotic resistant genes (ARGs) in groundwater: A global review on dissemination, sources, interactions, environmental and human health risks. *Water*

Research, 2020; 187:116455. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.116455>

[33]. Aminov RI, Mackie RI. Evolution and ecology of antibiotic resistance genes. *FEMS Microbiology Letters*, 2007; 271:147-161. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.00757.x>

[34]. Roose-Amsaleg C, David V, Alliot F, *et al.* Synergetic effect of antibiotic mixtures on soil bacterial N<sub>2</sub>O-reducing communities. *Environmental Chemistry Letters* 2021; 19:1873-1878. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10311-020-01117-3>

[35]. Lu J, Sha H, Chen J, *et al.* Characterizing sediment functional traits and ecological consequences respond to increasing antibiotic pollution. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2023; 107:4093-4107. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00253-023-12572-7>

[36]. Manna S, Ghanty C, Baidara P, Barik TK, Mandal SM. Electrochemical communication in biofilm of bacterial community. *Journal of Basic Microbiology*, 2020; 60(10):819-827. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jobm.202000340>

[37]. Mueller EA, Egan AJ, Breukink E, Vollmer W, Levin PA. Plasticity of *Escherichia coli* cell wall metabolism promotes fitness and antibiotic resistance across environmental conditions. *Elife*, 2019; 8:e40754. Disponible en: <https://doi.org/10.7554/eLife.40754>

[38]. Kümmerer K. Antibiotics in the aquatic environment - A review - Part I, *Chemosphere*, 2009; 75:417-434. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.11.086>

[39]. McCann CM, Christgen B, Roberts JA, *et al.* Understanding drivers of antibiotic resistance genes in High Arctic soil ecosystems. *Environment International*, 2019; 125:497-504. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.034>

[40]. Wencewicz TA. Crossroads of antibiotic resistance and biosynthesis. *Journal of Molecular Biology*, 2019; 431:3370-3399. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.06.033>

[41]. Chen X, Pan H-X, Tang G-L. Newly discovered mechanisms of antibiotic self-resistance with multiple enzymes acting at different locations and stages. *Antibiotics*, 2023; 12(1):35. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010035>

[42]. Zhu YG, Zhao Y, Zhu D, *et al.* Soil biota, antimicrobial resistance and planetary health. *Environment International*, 2019; 131:105059. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105059>

[43]. Buelow E, Ploy MC, Dagot C. Role of pollution on the selection of antibiotic resistance and bacterial pathogens in the environment. *Current Opinion in Microbiology*, 2021; 64:117-124. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2021.10.005>

[44]. Surette MD, Wright GD. Lessons from the environmental antibiotic resistome. *Annual Review of Microbiology*, 2017; 71:309-29. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-micro->

[090816093420](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.11.086)

[45]. Peterson E, Kaur P. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: Relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria, and clinical pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 2018; 9:2928. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02928>

[46]. Laborda P, Sanz-García F, Ochoa-Sánchez LE, Gil-Gil T, Hernando-Amado S, Martínez JL. Wildlife and Antibiotic Resistance. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022; 12:873989. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.873989>

[47]. Sultan I, Rahman S, Jan AT, Siddiqui MT, Mondal AH, Haq QMR. Antibiotics, resistome and resistance mechanisms: A bacterial perspective. *Frontiers in Microbiology*, 2018; 9:2066. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02066>

[48]. Varela MF, Stephen J, Lekshmi M, Ojha M, *et al.* Bacterial resistance to antimicrobial agents. *Antibiotics*, 2021; 10(5):593. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050593>

[49]. Ying Zhu Y, Wei E, Huang WE, Yang Q. Clinical perspective of antimicrobial resistance in bacteria. *Infection and Drug Resistance*, 2022; 15:735-746. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/IDR.S345574>

[50]. Bush K. Past and present perspectives on  $\beta$ -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2018; 62:e01076-18. Disponible en:

<https://doi.org/10.1128/AAC.01076-18>

[51]. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, Colenso CK, Hirvonen VHA, Takebayashi Y, Spencer J.  $\beta$ -Lactamases and  $\beta$ -Lactamase inhibitors in the 21st Century. *Journal of Molecular Biology*, 2019; 431(18):3472-3500. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.002>

[52]. Bush K, Bradford PA. Interplay between  $\beta$ -lactamases and new  $\beta$ -lactamase inhibitors. *Nature Reviews Microbiology*, 2019; 17:295-306. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0159-8>

[53]. Carcione D, Siracusa C, Sulejmani A, Leoni V, Intra J. Old and new Beta-Lactamase inhibitors: molecular structure, mechanism of action, and clinical use. *Antibiotics*, 2021; 10(8):995. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080995>

[54]. Rodrigues-Garcia I, de Oliveira-Garcia FA, Silvino-Pereira P, *et al.* Microbial resistance: The role of efflux pump superfamilies and their respective substrates. *Life Sciences*, 2022; 295:120391. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120391>

[55]. Verma P, Tiwari M, Tiwari V. Efflux pumps in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Current status and challenges in the discovery of efflux pumps inhibitors. *Microbial Pathogenesis*, 2021; 152, 104766. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104766>

[56]. Thakur V, Uniyal A, Tiwari V. A comprehensive review on pharmacology of efflux pumps and their inhibitors in antibiotic

resistance. *European Journal of Pharmacology*, 2021; 903, 174151. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174151>

[57]. AlMatar M, Albarri O, Makky EA, *et al.* Efflux pump inhibitors: new updates. *Pharmacological Reports*, 2021; 73:1-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00160-9>

[58]. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 2018; 4(3):482-501. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6604941/>

[59]. Wilson DN, Hauryliuk V, Atkinson GC, *et al.* Target protection as a key antibiotic resistance mechanism. *Nature Reviews Microbiology*, 2020; 18:637-648. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0386-z>

[60]. Hobson C, Chan AN, Wright GD. The antibiotic resistome: A guide for the discovery of natural products as antimicrobial agents. *Chemical Reviews*, 2021; 121(6):3464-3494. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01214>

[61]. Pan YC, Wang YL, Toh SI, *et al.* Dual-mechanism confers self-resistance to the antituberculosis antibiotic capreomycin. *ACS Chemical Biology*, 2022; (1):138-146. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acscchembio.1c00799>

[62]. Soni K, Jyoti K, Chandra C, Chandra R. Bacterial antibiotic resistance in municipal wastewater treatment plant; mechanism and its impacts on human health and economy.

Bioresource Technology Reports, 2022; 19:101080. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biteb.2022.101080>

[63]. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial resistance in bacteria: Mechanisms, evolution, and persistence. *Journal of Molecular Evolution*, 2020; 88:26-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00239-019-09914-3>

[64]. Algammal A, Hetta HF, Elkelish A, Alkhalifah D, Hozzein W, Batiha G, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): One health perspective approach to the bacterium epidemiology, virulence factors, antibiotic-resistance, and zoonotic impact. *Infection and Drug Resistance*, 2020; 13:3255-3265. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IDR.S272733>

[65]. Knopp, M. Mechanisms of antibiotic resistance evolution. Digital comprehensive summaries of uppsala dissertations from the faculty of medicine 1477. 2018; 59 pp. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis. ISBN 978-91-513-0384-0. Disponible en: <https://uu.diva-portal.org/smash/get/diva2:1229526/FULLTEXT01.pdf>

[66]. Zhang F, Cheng W. The mechanism of bacterial resistance and potential bacteriostatic strategies. *Antibiotics*, 2022; 11(9):1215. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11091215>

[67]. Darby EM, Trampani E, Siasat, P, *et al.* Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. *Nature Reviews Microbiology*, 2023;

21:280-295. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00820>

[68]. Ranjbar R, Farahani A. *Shigella*: Antibiotic-Resistance mechanisms and new horizons for treatment. *Infection and Drug Resistance*, 2019; 12:3137-3167. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IDR.S219755>

[69]. Molina-Romero D, Baez A, Castañeda-Lucio M, *et al.* Antagonism assays to identify bacterial strains producing antimicrobial compounds. *protocols.io* 2017. Disponible en: <https://www.protocols.io/view/antagonism-assays-to-identify-bacterial-strains-pr-ewov17eovr24/v1>

[70]. Molina-Romero D, Baez A, Quintero-Hernández V, *et al.* Compatible bacterial mixture, tolerant to desiccation, improves maize plant growth. *PLoS ONE*, 2017; 12(11): e0187913. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187913>

[71]. Letten AD, Hall AR, Levine JM. Using ecological coexistence theory to understand antibiotic resistance and microbial competition. *Nature Ecology and Evolution*, 2021; 5:431–441. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41559-020-01385-w>

[72]. Carvalho G, Forestier C, Jean-Denis M. Antibiotic resilience: a necessary concept to complement antibiotic resistance? *Proceedings of the Royal Society*, 2019; B.2862019240820192408. Disponible en: <http://doi.org/10.1098/rspb.2019.2408>

[73]. Peterson SB, Bertolli SK, Mougous JD. The central role of interbacterial antagonism in bacterial life. *Current Biology*, 2020; 30(19):

R1203-R1214. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.103>

[74]. Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, Larsson DGJ. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 2018; 42(1):fux053. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1093/femsre/fux053>

[75]. Morsky B, Vural DC. Suppressing evolution of antibiotic resistance through environmental switching. *Theoretical Ecology*, 2022; 15:115-127. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1007/s12080-022-00530-4>

[76]. Kern L, Abdeen SK, Kolodziejczyk AA, Elinav E. Commensal inter-bacterial interactions shaping the microbiota. *Current Opinion in Microbiology*, 2021; 63:158-171. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2021.07.011>

[77]. García-Bayona L, Comstock LE. Bacterial antagonism in host-associated microbial communities. *Science*, 2018; 361:eaat2456. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1126/science.aat2456>

[78]. Xia L, Miao Y, Cao A, *et al.* Biosynthetic gene cluster profiling predicts the positive association between antagonism and phylogeny in *Bacillus*. *Nature Communications*, 2022; 13:1023. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-28668-z>

[79]. Zhao X, Yu Z, Ding T. Quorum-sensing regulation of antimicrobial resistance in bacteria. *Microorganisms*, 2020; 8(3):425. Disponible en:  
<https://doi.org/10.3390/microorganisms803042>

5

[80]. Klein TA, Ahmad S, Whitney J C. Contact-dependent interbacterial antagonism mediated by protein secretion machines. *Trends in Microbiology*, 2020; 28(5):387-400. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.01.003>

[81]. Argudín MA, Deplano A, Meghraoui A, *et al.* Bacteria from animals as a pool of antimicrobial resistance genes. *Antibiotics*, 2017; 6(12). Disponible en:  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics6020012>

[82]. Stubbendieck RM, Zelasko SE, Safdar N, Currie CR. Biogeography of bacterial communities and specialized metabolism in human aerodigestive tract microbiomes. *Microbiology Spectrum*, 2021; 9:e01669-21. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1128/Spectrum.01669-21>

[83]. Thakur P, Sugumar S. Chapter 8 - Mechanisms of competition in biofilm communities. In: Shah MP (Ed). *Application of Biofilms in Applied Microbiology*. Academic Press, 2022; 135-152 pp. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1016/C2020-0-03520-6>

[84]. Dragos A, Andersen AJC, Lozano-Andrade CN, *et al.* Phages carry interbacterial weapons encoded by biosynthetic gene clusters. *Current Biology*, 2021; 31:3479-3489. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.05.046>

[85]. Mascuch SJ, Demko A, Viulu S, *et al.* Antibiotic activity altered by competitive interactions between two coral reef-associated bacteria. *Microbial Ecology*, 2023; 85:1226-



1235. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00248-022-02016-6>
- [86]. Chow LKM, Ghaly TM, Gillings MR. A survey of sub-inhibitory concentrations of antibiotics in the environment. *Journal of Environmental Sciences*, 2021; 99:21-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jes.2020.05.030>
- [87]. Schoenborn AA, Yannarell SM, Wallace ED, et al. Defining the expression, production, and signaling roles of specialized metabolites during *Bacillus subtilis* differentiation. *Journal of Bacteriology*, 2021; 203:e00337-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JB.00337-21>
- [88]. Pessotti RC, Hansen BL, Jewel N Reaso JN, et al. Multiple lineages of *Streptomyces* produce antimicrobials within passalid beetle galleries across eastern North America. *eLife* 2021; 10:e65091. Disponible en: <https://doi.org/10.7554/eLife.65091>
- [89]. Gayraud D, Veyssi re M, Nicolle C, et al. Genomic adaptation in the CAZyme and specialised metabolism of the plant-associated *Streptomyces violaceusniger* clade. *bioRxiv* 2021; 2021-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.10.25.465742>
- [90]. Schrepf H, Merling P. Vesicles of Streptomycetes. *Microbial Biotechnology*, 2015; 8: 644-658. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1751-7915.12274>
- [91]. Krivitskaya AV, Khrenova MG. Interplay between the enamine and imine forms of the hydrolyzed imipenem in the active sites of metallo- $\beta$ -lactamases and in water solution. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2022; 62(24):6519-6529. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c00539>
- [92]. Reis AC, Kolvenbacha BA, Nunes OC, Corvin PFX. Biodegradation of antibiotics: The new resistance determinants - part II. *New Biotechnology*, 2020; 54:13-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2019.08.003>
- [93]. Seo H, Lee JW, Giannone RJ, Dunlap NJ, Trinh CT. Engineering promiscuity of chloramphenicol acetyltransferase for microbial designer ester biosynthesis. *Metabolic Engineering*, 2021; 66:179-190. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2021.04.005>
- [94]. Bottery MJ, Pitchford JW, Friman VP. Ecology and evolution of antimicrobial resistance in bacterial communities. *ISME Journal*, 2021; 15:939-948. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41396-020-00832-7>
- [95]. Hoefler BC, Stubbendieck RM, Josyula NK, et al. A link between linearmycin biosynthesis and extracellular vesicle genesis connects specialized metabolism and bacterial membrane physiology. *Cell Chemical Biology*, 2017; 24:1238-1249. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chembiol.2017.08.008>
- [96]. McMillan HM, Kuehn MJ. The extracellular vesicle generation paradox: a bacterial point of view. *The EMBO Journal*, 2021; 40:e108174. Disponible en: <https://doi.org/10.15252/emboj.2021108174>
- [97]. Kim SW, Lee JS, Park SB, et al. The importance of porins and  $\beta$ -Lactamase in outer membrane vesicles on the hydrolysis of  $\beta$ -



lactam antibiotics. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020; 21(8):2822. Disponible en:

<https://doi.org/10.3390/ijms21082822>

[98]. Bose S, Aggarwal S, Singh DV, Acharya N. Extracellular vesicles: An emerging platform in gram-positive bacteria. *Microbial Cell*, 2020; 7(12):312-322. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33335921/>

[99]. Ikryannikova LN, Kurbatov LK, Gorokhovets NV, Zamyatnin AA Jr. Contact-dependent growth inhibition in bacteria: Do not get too close! *International Journal of Molecular Sciences*, 2020; 21(21):7990. Disponible en:

<https://doi.org/10.3390/ijms21217990>

[100]. Allen JP, Ozerb EA, Minasov G, *et al.* A comparative genomics approach identifies contact-dependent growth inhibition as a virulence determinant. *PNAS* 2020; 17(12):6811-6821. Disponible en:

<https://doi.org/10.1073/pnas.1919198117>

[101]. Guerin J, Botos I, Zhang Z, *et al.* Structural insight into toxin secretion by contact-dependent growth inhibition transporters. *eLife*, 2020; 9:e58100. Disponible en: <https://doi.org/10.7554/eLife.58100>

[102]. Halvorsena TH, Garza-Sánchez F, Ruhe ZC, *et al.* Lipidation of class IV cdia effector proteins promotes target cell recognition during contact-dependent growth inhibition. *MBio*, 2021; 12(5): e02530-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/mBio.02530-21>

[103]. Cuthbert BJ, Hayes CS, Goulding CW. Functional and structural diversity of bacterial

contact-dependent growth inhibition effectors. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2022; 9:866854. Disponible en:

<https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.866854>

[104]. García EC. Contact-dependent interbacterial toxins deliver a message. *Current Opinion in Microbiology*, 2018; 42:40-46. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.09.011>

[105]. Myers-Morales T, Oates AE, Byrd MS, Garcia EC. *Burkholderia cepacia* complex contact-dependent growth inhibition systems mediate interbacterial competition. *Journal of Bacteriology*, 2019; 201:e00012-19. Disponible en:

<https://doi.org/10.1128/JB.00012-19>

[106]. Myers-Morales T, Sim MMS, DuCote TJ, Garcia EC. *Burkholderia multivorans* requires species-specific GltJK for entry of a contact-dependent growth inhibition system protein. *Molecular Microbiology*, 2021; 116:957-973. Disponible en:

<https://doi.org/10.1111/mmi.14783>

[107]. Cherrak Y, Flaugnatti N, Durand E, Journet L, Cascales E. Structure and activity of the type VI secretion system. *Microbiology Spectrum*, 2019; 7(4):PSIB-0031-2019. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31298206/>

[108]. Hernández RE, Gallegos-Monterrosa R, Coulthurst SJ. Type VI secretion system effector proteins: Effective weapons for bacterial competitiveness. *Cellular Microbiology*, 2020; 22:e13241. Disponible en:

<https://doi.org/10.1111/cmi.13241>

109. Bernal P, Llamas MA, Filloux A. Type VI secretion systems in plant-associated bacteria. *Environmental Microbiology*, 2018; 20(1):1-15. Disponible en:

<https://doi.org/10.1111/1462-2920.13956>

[110]. Coyne MJ, Comstock LE. Type VI secretion systems and the gut microbiota. *Microbiology Spectrum*, 2019; 7(2): 10-1128. Disponible en:

<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.psib-0009-2018>

[111]. Gallegos-Monterrosa R, Coulthurst SJ. The ecological impact of a bacterial weapon: microbial interactions and the Type VI secretion system. *FEMS Microbiology Reviews*, 2021; 45(6):fuab033. Disponible en:

<https://doi.org/10.1093/femsre/fuab033>

[112]. Sah GP, Wall D. Kin recognition and outer membrane exchange (OME) in myxobacteria. *Current Opinion in Microbiology*, 2020; 56:81-88. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.07.003>

[113]. Wielgoss S, Fiegna F, Rendueles O, Yu YTN, Velicer GJ. Kin discrimination and outer membrane exchange in *Myxococcus xanthus*: A comparative analysis among natural isolates. *Molecular Ecology*, 2018; 27(15):3146-3158. Disponible en:

<https://doi.org/10.1111/mec.14773>

[114]. Cossey SM, Yu Y-TN, Cossu L, Velicer GJ. Kin discrimination and outer membrane exchange in *Myxococcus xanthus*: Experimental analysis of a natural population. *PLoS ONE*, 2019; 14(11):e0224817. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224817>

[pone.0224817](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224817)

[115]. Rodríguez-Guerrero E, Callejas-Rodelas JC, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Systematic review of plasmid ampC type resistances in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and preliminary proposal of a simplified screening method for ampC. *Microorganisms*, 2022; 10(3):611. Disponible en:

<https://doi.org/10.3390/microorganisms10030611>

[116]. Kurittu P, Khakipoor B, Aarnio M, Nykäsenoja S, *et al.* Plasmid-borne and chromosomal *esbl/ampc* genes in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in global food products. *Frontiers in Microbiology* 2021; 12: 592291. Disponible en:

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.592291>

[117]. Bello-López JM, Cabrero-Martínez OA, Ibáñez-Cervantes G, Hernández-Cortez C, Pelcastre-Rodríguez LI, Gonzalez-Avila LU, Castro-Escarpulli G. Horizontal gene transfer and its association with antibiotic resistance in the genus *Aeromonas* spp. *Microorganisms*, 2019; 7(9):363. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms7090363>

[118]. Sun D, Jeannot K, Xiao Y, Knapp CW. Editorial: Horizontal gene transfer mediated bacterial antibiotic resistance. *Frontiers in Microbiology*, 2019; 10:1933. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01933>

[119]. Kaplan T. The role of horizontal gene transfer in antibiotic resistance. *Eukaryon*, 2014; 10: 80–81. Disponible en:

<https://www.lakeforest.edu/live/files/the-role-of-horizontal-gene-transfer-in-antibiotic.pdf>

[120]. Ondon BS, Li S, Zhou Q, Li F. Sources of antibiotic resistant bacteria (ARB) and antibiotic resistance genes (ARGs) in the soil: A review of the spreading mechanism and human health risks. In: de Voogt, P. (eds) Reviews of environmental contamination and toxicology Volume 256. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology, Vol 256. Springer, Cham. 2021. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/398\\_2020\\_60](https://doi.org/10.1007/398_2020_60)

[121]. Li Q, Chang W, Zhang H, Hu D, Wang X. The role of plasmids in the multiple antibiotic resistance transfer in ESBLs-producing *Escherichia coli* isolated from wastewater treatment plants. *Frontiers in Microbiology*, 2019; 10:633. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00633>

[122]. Hu J, Li J, Huang X, *et al.* Genomic traits of multidrug resistant enterotoxigenic *Escherichia coli* isolates from diarrheic pigs. *Frontiers in Microbiology* 2023; 14:1244026. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1244026>

[123]. Yu Z, Wang Y, Henderson IR, *et al.* Artificial sweeteners stimulate horizontal transfer of extracellular antibiotic resistance genes through natural transformation. *ISME Journal*, 2022; 16:543–554. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41396-021-01095-6>

[124]. Ahmad I, Malak HA, Abulreesh HH. Environmental antimicrobial resistance and its drivers: a potential threat to public health. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*,

2021; 27:101-111. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.08.001>

[125]. Wein T, Hülter NF, Mizrahi I, Dagan T. Emergence of plasmid stability under non-selective conditions maintains antibiotic resistance. *Nature Communications*, 2019; 10:1–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10600-7>

[126]. Nadella RK, Panda SK, Badireddy MR, *et al.* Multi-drug resistance, integron and transposon-mediated gene transfer in heterotrophic bacteria from *Penaeus vannamei* and its culture environment. *Environmental Science and Pollution Research*, 2022; 29:37527-37542. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11356-021-18163-1>

[127]. Leclerc QJ, Lindsay JA, Knight GM. Mathematical modelling to study the horizontal transfer of antimicrobial resistance genes in bacteria: current state of the field and recommendations. *Journal of the Royal Society Interface*, 2019; 16:20190260. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2019.0260>

[128]. Kayali O, Içgen B. intI1 type mobile genetic elements co-selected antibiotic-resistant genes in untreated hospital wastewaters. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 2021; 106:399-405. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00128-020-03098-z>

[129]. Yao S, Ye J, Yang Q, *et al.* Occurrence and removal of antibiotics, antibiotic resistance genes, and bacterial communities in hospital wastewater. *Environmental Science and Pollution Research*, 2021; 28:57321-57333.

Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14735-3>

[130]. Barlow G, Nathwani D, Myers E, *et al.* Identifying barriers to the rapid administration of appropriate antibiotics in community-acquired pneumonia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2008; 61(2):442-451. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkm462>

[131]. Haaber J, Penades JR, Ingmer H. Transfer of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiology*, 2017; 25:893-905. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.05.011>

[132]. Schneider CL. Bacteriophage-mediated horizontal gene transfer: transduction. In: Harper DR, *et al.* (eds.). *Bacteriophages: biology, technology, therapy*. Springer Nature Switzerland AG 2021; 151-192. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-41986-2>

[133]. Torres-Barceló C. The disparate effects of bacteriophages on antibiotic-resistant bacteria. *Emerging Microbes & Infections*, 2018; 7(1):1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0169-z>

[134]. Ellabaan MMH, Munck C, Porse A, *et al.* Forecasting the dissemination of antibiotic resistance genes across bacterial genomes. *Nature Communications*, 2021; 12(2435). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22757-1>

[135]. Vieco-Saiz N, Belguesmia Y, Raspoet R, Auclair E, Gancel F, Kempf I, Drider D. Benefits and inputs from lactic acid bacteria and their bacteriocins as alternatives to antibiotic growth promoters during food-

animal production. *Frontiers in Microbiology*, 2019; 10:57. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00057>

[136]. Klümper U, Recker M, Zhang L, *et al.* Selection for antimicrobial resistance is reduced when embedded in a natural microbial community. *ISME Journal*, 2019; 13:2927–2937. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41396-019-0483-z>

[137]. Botelho J, Grosso F, Peixe L. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* - Mechanisms, epidemiology and evolution. *Drug Resistance Updates*, 2019; 4: 100640. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.drug.2019.07.002>

[138]. Ma T, Fu J, Xie N, Ma S, Lei L, Zhai W, *et al.* Fitness cost of bla<sub>NDM-5</sub>-Carrying p3R-IncX3 plasmids in wild-type NDM-Free Enterobacteriaceae. *Microorganisms*, 2020; 8(3):377. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8030377>

[139]. Hall JPJ, Wright RCT, Harrison E, Muddiman KJ, Wood AJ, Paterson S, *et al.* Plasmid fitness costs are caused by specific genetic conflicts enabling resolution by compensatory mutation. *PLoS Biology*, 2021; 19(10): e3001225. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001225>

[140]. Huber L, Giguère S, Slovis NM, Alvarez-Narváez S, Hart KA, Greiter M, Morris ERA, Cohen ND. The novel and transferable *erm(51)* gene confers macrolides, lincosamides and streptogramins B (MLSB) resistance to clonal *Rhodococcus equi* in the

environment. *Environmental Microbiology*, 2020; 22(7): 2858-2869. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1462-2920.15020>

[141]. Inda-Díaz JS, Lund D, Parras-Moltó M, *et al.* Latent antibiotic resistance genes are abundant, diverse, and mobile in human, animal, and environmental microbiomes. *Microbiome*, 2023; 11(44). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01479-0>

[142]. Delgado-Baquerizo M, Hu HW, Maestre FT, *et al.* The global distribution and environmental drivers of the soil antibiotic resistome. *Microbiome*, 2022; 10:219. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01405-w>

[143]. Batt AL, Bruce IB, Aga DS. Evaluating the vulnerability of surface waters to antibiotic contamination from varying wastewater treatment plant discharges. *Environmental Pollution*, 2006; 142(2):295-302. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2005.10.010>

[144]. Rocha DC, da Silva Rocha C, Tavares DS, de Morais Calado SL, Gomes MP. Veterinary antibiotics and plant physiology: An overview. *Science of the Total Environment*, 2021; 767:144902. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144902>

[145]. Hassoun-Kheir N, Stabholz Y, Kreft, JU, De La Cruz R, *et al.* Comparison of antibiotic-resistant bacteria and antibiotic resistance genes abundance in hospital and community wastewater: A systematic review. *Science of the Total Environment*, 2020; 743:140804.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140804>

[146]. Jian, Z, Zeng L, Xu T, Sun S, *et al.* Antibiotic resistance genes in bacteria: Occurrence, spread, and control. *Journal of basic microbiology*, 2021; 61(12):1049-1070. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jobm.202100201>

[147]. Zhuang, M, Achmon Y, Cao Y, Liang X, *et al.* Distribution of antibiotic resistance genes in the environment. *Environmental pollution*, 2021; 285:117402. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117402>

[148]. Colavecchio A, Cadieux B, Lo A, Goodridge LD. Bacteriophages contribute to the spread of antibiotic resistance genes among foodborne pathogens of the Enterobacteriaceae family - A review. *Frontiers in Microbiology*, 2017; 8:1108. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01108>

[149]. von Wintersdorff CJH, PendersJ, van NiekerkJM, *et al.* 2016 Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Frontiers in Microbiology*, 2016; 7:173. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00173>

[150]. Roemhild R, Schulenburg H. Evolutionary ecology meets the antibiotic crisis: Can we control pathogen adaptation through sequential therapy? *Evolution, Medicine, and Public Health*, 2019; (1):37-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/emph/eoz008>

- [151]. Takeuchi K, Tsuchiya W, Fujimoto Z, Yamada K, Someya N, Yamazaki T. Discovery of an antibiotic-related small protein of biocontrol strain *Pseudomonas* sp. Os17 by a genome-mining strategy. *Frontiers in Microbiology*, 2020; 11:605705. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.605705>
- [152]. Van den Bergh B, Swings T, Fauvart M, Michiels J. Experimental design, population dynamics, and diversity in microbial experimental evolution. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2018; 82:e00008-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00008-18>
- [153]. Wang, C., Fang, R., Zhou, B, *et al.* Evolution of resistance mechanisms and biological characteristics of rifampicin-resistant *Staphylococcus aureus* strains selected in vitro. *BMC Microbiology*, 2019; 19(220). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1573-9>
- [154]. Philippot L, Andersson S, Battin T, *et al.* The ecological coherence of high bacterial taxonomic ranks. *Nature Reviews Microbiology*, 2010; 8:523-529. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2367>
- [155]. Brooks JP, Durso LM, Ibekwe AM. Editorial: exposure, risks, and drivers of the mobile antimicrobial resistance genes in the environment - a global perspective. *Frontiers in Microbiology*, 2021; 12:803282. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.803282>
- [156]. Andersson DI, Hughes D. Persistence of antibiotic resistance in bacterial populations. *FEMS Microbiology Reviews* 2011; 35(5):901–911. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00289.x>
- [157]. Wang J, Chu L, Wojnárovits L, *et al.* Occurrence and fate of antibiotics, antibiotic resistant genes (ARGs) and antibiotic resistant bacteria (ARB) in municipal wastewater treatment plant: An overview. *Science of the Total Environment*, 2021; 744: 140997. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140997>
- [158]. Li S, Show PL, Ngo HH, *et al.* Algae-mediated antibiotic wastewater treatment: a critical review. *Environmental Science and Ecotechnology*, 2022; 9:100145. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ese.2022.100145>
- [159]. Uluseker C, Kaster KM, Thorsen K, *et al.* A review on occurrence and spread of antibiotic resistance in wastewaters and in wastewater treatment plants: Mechanisms and perspectives. *Frontiers in Microbiology*, 2021; 12:717809. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.717809>
- [160]. García J, García-Galán MJ, Dayb JW, *et al.* A review of emerging organic contaminants (EOCs), antibiotic resistant bacteria (ARB), and antibiotic resistance genes (ARGs) in the environment: Increasing removal with wetlands and reducing environmental impacts. *Bioresource Technology*, 2020; 307:123228. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2020.123228>
- [161]. Sabri NA, van Holst S, Schmitt H, *et al.* Fate of antibiotics and antibiotic resistance

genes during conventional. *Science of the Total Environment*, 2020; 741:140199. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140199>

[162]. Alvarado-Martinez Z, Julianingsih D, Tabashsum Z, *et al.* Assessment of the prevalence, serotype, and antibiotic resistance pattern of *Salmonella enterica* in integrated farming systems in the Maryland-DC area. *Frontiers in Microbiology*, 2023; 14:1240458. Disponible en:

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1240458>

[163]. Wang F, Han W, Chen S, Dong W, Qiao M, Hu C, Liu B. Fifteen-year application of manure and chemical fertilizers differently impacts soil ARGs and microbial community structure. *Frontiers in Microbiology*, 2020; 11:62. Disponible en:

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00062>

[164]. SEMARNAT. Norma Oficial Mexicana NOM-001-SEMARNAT-2021, Que establece los límites permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales en cuerpos receptores propiedad de la nación. Diario Oficial de la Federación 2021. Disponible en:

[https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5645374&fecha=11/03/2022#gsc.tab=0](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5645374&fecha=11/03/2022#gsc.tab=0)

[165]. Zielinski W, Korzeniewska E, Harnisz M, *et al.* Wastewater treatment plants as a reservoir of integrase and antibiotic resistance genes - An epidemiological threat to workers and environment. *Environment International*, 2021; 156:106641. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106641>

[166]. Gillings MR. Integrons: Past, Present, and Future. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2014; 78(2):257-277. Disponible en:

<https://doi.org/10.1128/mubr.00056-13>

[167]. Jechalke S, Broszat M, Lang F, *et al.* Effects of 100 years wastewater irrigation on resistance genes, class 1 integrons and IncP-1 plasmids in Mexican soil. *Frontiers in Microbiology*, 2015; 6:163. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00163>

[168]. Li S, Ondon BS, Ho SH, Jiang J, Li F. Antibiotic resistant bacteria and genes in wastewater treatment plants: From occurrence to treatment strategies. *Science of the Total Environment*, 2022; 838(4):156544. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.156544>

[169]. Roose-Amsaleg C, Laverman AM. Do antibiotics have environmental side-effects? Impact of synthetic antibiotics on biogeochemical processes. *Environmental Science and Pollution Research*, 2016; 23:4000-4012. Disponible en:

<https://doi.org/10.1007/s11356-015-4943-3>

[170]. Gray AD, Bernhardt E. Are nitrogen and carbon cycle processes impacted by common stream antibiotics? A comparative assessment of single vs. mixture exposures. *PLOS ONE*, 2022; 17(1): e0261714. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261714>

[171]. Zhang R, Xuming Xu, Jia D, Lyu Y, Jingrun Hu, Chen Q, *et al.* Sediments alleviate the inhibition effects of antibiotics on

denitrification: functional gene, microbial community, and antibiotic resistance gene analysis. Science of the Total Environment, 2022; 804:150092. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150092>

[172]. Kurenbach B, Hill AM, Godsoe W, van Hamelsveld S, Heinemann JA. Agrichemicals and antibiotics in combination increase antibiotic resistance evolution. PeerJ, 2018; 6:e5801. Disponible en: <https://doi.org/10.7717/peerj.5801>

