

Actualización de los mecanismos químicos de la resistencia microbiana a los antibióticos y su impacto en México e India

Update on the chemical mechanisms of microbial resistance to antibiotics and its impact on Mexico and India

Yevgeny Alexei Palacios Alvarado ^a, Marco Alonso Martínez Guzmán ^{b*}

^a Universidad Autónoma de Guadalajara Av. Patria 1201, 45129, Zapopan, México, yevgeny.palacios@edu.uag.mx

^b Departamento Académico de Aparatos y Sistemas I, Universidad Autónoma de Guadalajara. Av. Patria 1201, 45129, Zapopan, México, malonso.martinez@edu.uag.mx

* autor por correspondencia

RESUMEN

La resistencia microbiana a antibióticos se ha vuelto una situación que dificulta el tratamiento de infecciones que aumenta la mortalidad en pacientes y los costos de hospitalización. Este problema ha sido reconocido por la Organización Mundial de la Salud como una de las mayores amenazas para la que ha generado iniciativas de intervención multinacionales con el objetivo de delimitar lineamientos en el uso de antibióticos de forma coordinada. Las bacterias principalmente involucradas en la resistencia a antibióticos se reconocen dentro del grupo ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, en las cuales se han generado múltiples mecanismos de resistencia química. Este trabajo consiste en una actualización basada en una revisión de artículos seleccionados por su calidad en la descripción de los mecanismos químicos de resistencia a antibióticos, así como una contextualización de las estrategias que se están llevando a cabo para afrontar la resistencia antimicrobiana en México e India, dos trincheras clave en el combate contra esta amenaza. En ambos países los mayores obstáculos que encontramos es el mal manejo de antibióticos de forma industrial, tanto en su uso veterinario como en su desecho, ya que estos constituyen dos núcleos que favorecen la propagación de cepas resistentes y que están débilmente regulados. Por lo tanto, concluimos que las iniciativas internacionales en el combate a la resistencia antimicrobiana deben ampliar su espectro de influencia a actividades culturales e industriales para poder frenar esta gran amenaza de acuerdo con los objetivos de la OMS.

Palabras clave: Resistencia Microbiana a Antibióticos; Proteínas Asociadas a Resistencia a Múltiples Medicamentos; Salud Global; Políticas Públicas.

ABSTRACT

Antibiotic resistance in microbes has become a major challenge, complicating the treatment of infections and leading to increased patient mortality and higher healthcare costs. The World Health Organization (WHO) has recognized this problem as one of the greatest global health threats and has initiated multinational interventions to establish clear, coordinated guidelines for antibiotic use. The bacteria most implicated in antimicrobial resistance are classified within the ESKAPE group: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*

de la membrana o aumento del eflujo del antibiótico, en la cual la bacteria es capaz de reducir la presencia del antibiótico dentro de la bacteria; por ejemplo, la bacteria *Acinetobacter baumannii* puede presentar el gen OmpA (porina de la membrana externa de baja permeabilidad) que participa en el eflujo de los beta-lactámicos fuera del espacio periplasmático, y, de hecho, las cepas de *A. baumannii* que no la presentan se asocian a mayor susceptibilidad a los beta-lactámicos. 2) Mutación genética o modificación post-traducciona enzímica, la cual incluye reacciones químicas como hidroxilación, acetilación, glucosilación, metilación, fosforilación; un ejemplo de esto es la glucosilación de antibióticos macrólidos o rifampicina como mecanismos de resistencia en actinobacterias. Por último, 3) inactivación directa del principio activo por hidrólisis; el caso más prominente de este tipo son las bacterias que presentan beta-lactamasas, enzimas que hidrolizan a los antimicrobianos que poseen grupos beta-lactámicos en su estructura, tal es el caso de la bacteria *A. baumannii* ya resistente a penicilinas y cefalosporinas (Kyriakidis et al., 2021).

Lo preocupante de la RAM es que las bacterias pueden presentar resistencia antibiótica mediante cualquiera de los mecanismos ya mencionados. Todas estas capacidades de resistencia son mayormente atribuidas a la transferencia de plásmidos, genes extracromosomales de resistencia auto-replicables, de una bacteria a otra. Esto se atribuye al uso indebido de antibióticos en bacterias resistentes a dichos fármacos, lo que les confiere un ambiente de competencia en el que se seleccionan las células con mayor resistencia. Eventualmente, las células seleccionadas podrán entrar en contacto con otras bacterias no-resistentes a las cuales les transfieren esos plásmidos.

Los mecanismos de propagación de plásmidos se dividen en tres: el sistema de partición se refiere meramente a la distribución física de los distintos genes albergados en el plásmido a cada célula hija; éste es un sistema que ocurre mayormente cuando se tiene un bajo conteo de copias por célula (<15 copias/célula) y donde no todas las células hijas recibirán un plásmido. Por otro lado, la segregación aleatoria ocurre cuando se tiene un número alto de copias (>15 copias/célula) y en el que hay una muy alta probabilidad de que todas las células hijas reciban al menos una copia mediante la difusión aleatoria. El último mecanismo de propagación involucra la muerte posterior a la segregación y se refiere a la muerte selectiva de células hijas libres de plásmidos (Million-Weaver & Camps, 2014).

Esta resistencia impone el desafío de producir nuevos antibióticos, lo cual necesitan años de estudio e inversión, y fabricar nuevos más selectivos contra bacterias ya resistentes aumenta el precio de inversión para las compañías farmacéuticas. Por esta razón se dice que nos acercamos a una “Era Post-antibióticos”, lo que ha obligado a la comunidad científica a desarrollar alternativas innovadoras como uso de bacteriófagos que son virus capaces de destruir bacterias, péptidos antimicrobianos, etc. (Uddin et al., 2021).

Los principales patógenos considerados como estado de prioridad por resistencia a antibióticos son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Enterococcus faecium*, todos incluidos en el acrónimo ESKAPE. Son muchos los antibióticos que se volvieron clínicamente desfavorables frente a estos patógenos, como los macrólidos, fluoroquinolonas, tetraciclinas, beta-lactámicos, entre muchos más. A continuación, describiremos cada uno de los antibióticos previamente efectivos para cada patógeno (De Oliveira et al., 2020).

2.1 *Enterococcus faecium*

Enterococcus spp. (*faecalis* y *faecium* son las principales especies asociadas a infecciones humanas) son bacterias grampositivas localizadas normalmente en el tubo gastrointestinal del hombre, e incluso usado por varios productos farmacéuticos como probióticos, tratamiento de diarrea y síndrome del intestino irritable (Grenda et al., 2022). Las infecciones más comunes por este patógeno son nosocomiales por inmunosupresión y procedimientos invasivos como catéter venoso central (CVC), cánula endotraqueal, etc. (López-Luis et al., 2021). En Norte América, incluido México, la resistencia a la vancomicina está en una tasa creciente de 82.2 % debido a la presencia de genes específicos de resistencia a la vancomicina vanA (principal) y vanB. Por otro lado, la ampicilina se ha vuelto ineficaz específicamente contra *E. faecium*. Por otro lado, sigue siendo efectivo contra *E. faecalis*, el cual muestra resistencia con una prevalencia de solo 0.4 % en México (López-Luis et al., 2021).

El mecanismo molecular de la resistencia a vancomicina en *E. faecium* se explica por su adquisición al plásmido y gen *vanA*, el cual codifica una proteína “ligasa” que permite agregar d-Lactato a la d-Alanina en los péptidos para formar un péptidoglicano con terminación d-Ala-d-Lac. La vancomicina pertenece al grupo de antibióticos “glucopéptidos” que inhiben la síntesis de glicopéptidos a nivel de la pared celular bacteriana, uniéndose el dipéptido termino d-Ala-d-Ala. El gen *vanA*, entonces, codificará un dipéptido terminal diferente en la pared celular bacteriana, y los antibióticos como vancomicina no podrán unirse al mismo. (Sun et al., 2020).

2.2 *Staphylococcus aureus*

S. aureus es un estafilococo anaerobio, facultativo, grampositivo, coagulasa y catalasa positivos. Es la principal causa de bacteriemia nosocomial en el mundo, las cuales pueden volverse sumamente peligrosas por la existencia de cepas resistentes a casi todos los antibióticos usados en su tratamiento. La principal cepa asociada a resistencia es *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) por mutación y transferencia genética de plásmidos denominados SCCmec (casete cromosómico estafilocócico mec) que les confieren resistencia a aminoglucósidos del grupo macrólidos-lincosamidas-estreptograminas B y tetraciclinas. Otras cepas que han surgido le han conferido aún más resistencia como *S. aureus* resistente a vancomicina (SARV), a gentamicina (SARG), etc. (Fergestad et al., 2020).

Los beta-lactámicos son bactericidas (lisis o muerte bacteriana) porque inhiben ciertas enzimas involucradas en la síntesis de peptidoglicano, tales como transpeptidasas, transglucosilasas y carboxipeptidasas denominadas proteínas de unión a penicilina (PBP), con lo que causan un desbalance en la síntesis de pared bacteriana y con ello su muerte. No obstante, algunas cepas de esta bacteria presentan beta-lactamasas o penicilinasas que hidrolizan el fármaco. En las cepas SARM, el principal gen que le confiere resistencia es el gen *mecA* que codifica la PBP2A, una transpeptidasa única no alterada por los beta-lactámicos pudiendo continuar su acción de entrecruzar los peptidoglicanos. Este gen confiere resistencia contra todos los beta-lactámicos excepto ceftobiprol y ceftarolina (Fergestad et al., 2020).

Los glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) son bactericidas similares a los beta-lactámicos que inhiben la síntesis de peptidoglucanos, pero se distinguen por su unión al dipéptido D-alanil-D-alanina y su interferencia en la formación del precursor GlcNAc- β -(1,4)-MurNAc-pentapéptido. Su resistencia fue conferida por el operón *vanA* derivado del *Enterococcus* spp. que provoca alteración del grupo terminal del dipéptido a D-Ala-D-Lactato (Mlynarczyk-Bonikowska et al., 2022).

La oxazolidona es un bacteriostático (inhiben crecimiento y/o reproducción) que se une a la subunidad 50S y evita que se una a la subunidad 70S, por lo que el complejo de iniciación no se forma y así se inhibe la síntesis de proteínas. Hay diversas teorías para explicar su resistencia que incluyen mutaciones de los genes *rrn5*, codificador del rRNA 23S en la subunidad 50S que evita la fijación del principio activo de fármaco, así como en *rpIC*, *rpID* y *rpIV* que son codificadores de proteínas ribosómicas. Aunque hay muchos otros genes implicados en su resistencia, éstos son los más extensamente descritos (Kyriakidis et al., 2021).

La resistencia a otros antibióticos frecuentemente usados contra esta bacteria, como macrólidos, lincosamidas, estreptograminas B, aminoglucósidos y fluoroquinolonas, se explican por mecanismos similares que involucran mutaciones y transferencia (plásmidos) de genes específicos (Mlynarczyk-Bonikowska et al., 2022). Comenzando con los aminoglucósidos, que son antibióticos importantes contras las infecciones estafilocócicas, la resistencia de *S. aureus* a este antibiótico está en relación directa con las cepas meticilina-resistentes, debido a que anteriormente constituyeron los antibióticos de primera línea contra cepas resistentes a meticilina, los genes asociados a la producción de enzimas modificadoras de aminoglucósidos son la *aph* (fosfotransferasa), *aac* (acetiltransferasa) y *ant* (nucleotidiltransferasa), confiriéndole resistencia por reacciones de transferencia (Fathi et al., 2022). La resistencia de *S. aureus* a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B, los tres antibióticos tienen un mecanismo de acción similar uniéndose e inactivando a la subunidad mayor 50S, específicamente su centro de peptidil-transferasa (ARNr 30S). El gen más frecuentemente mutado en cepas resistentes a estos antibióticos es el gen *ermC* (eritromicina 23S metilasa ribosómica), la

cual codifica la modificación del sitio de unión ribosomal del ARNr 23S, esto evita que se unan en su sitio de unión original (Miklasińska-Majdanik, 2021). Por último, las fluoroquinolonas ya no son eficientes en el tratamiento contra *S. aureus* debido a la presencia de mutaciones en el *gyrA*, el cual cambia la estructura de la ADN girasa (topoisomerasa II) que de otra forma sería susceptible a la inhibición por parte de las quinolonas (Huynh et al., 2023).

2.3 *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae es un bacilo gramnegativo encapsulado que habita el microbioma del tracto gastrointestinal y nasofaringe. Se asocia a infecciones de heridas quirúrgicas nosocomiales, infecciones gastrointestinales e infecciones adquiridas en la comunidad. Presenta múltiples mecanismos de resistencia que le han conferido una tasa de resistencia de hasta 70% a nivel global con múltiples cepas (Li et al., 2022). La prevalencia de cepas resistentes está relacionada con la localización de la infección, pues mientras que se reporta el 51.35% de cepas resistentes en infecciones respiratorias, en hemocultivos el 63.64% presentan resistencias y en infecciones de vías urinarias (IVU) encontramos hasta 64.91% de cepas resistentes. Vale la pena destacar que el 84.21 % de las cepas resistentes encontradas en IVU presentaron el gen *uge* (uridina difosfato galactosa 4-epimerasa) que sintetiza lipopolisacáridos para su cápsula lipoproteica, el cual no se encontraba en cepas presentes en otras localizaciones, lo que puede estar relacionado con las diferencias en su virulencia (Ballén et al., 2021). En relación con su resistencia a antibióticos, las mayores tasas de resistencia se han desarrollado contra la amoxicilina/ácido clavulánico (40 %), ciprofloxacino (37 %), piperacilina/tazobactam (37 %) y ceftazidima (35 %), así como fosfomicina (24 %) en casos de IVU (Ballén et al., 2021).

K. pneumoniae resistente a amoxicilina/ácido clavulánico posee beta-lactamasas a causa de la mutación del gen ESBL, cuya prevalencia ha aumentado tras el tratamiento con estos antibióticos. Este gen codifica las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) que le da resistencia contra penicilinas y cefalosporinas (Aditi Priyadarshini et al., 2019).

El ciprofloxacino es una fluoroquinolona bactericida que inhibe las topoisomerasas II y IV necesarias para los procesos de replicación y recombinación del ADN bacteriano. La resistencia de *K. pneumoniae* al ciprofloxacino está mediada por genes en plásmidos *qnr* detectados con mayor frecuencia en estas cepas uropatógenas. Este gen codifica proteínas que protegen las topoisomerasas contra los componentes de las quinolonas como el ciprofloxacino (Aditi Priyadarshini et al., 2019). Los antibióticos piperacilina/tazobactam inhiben la síntesis de pared celular y a las beta-lactamasas, respectivamente. Los múltiples mecanismos de resistencia de la bacteria incluyen el eflujo y una menor expresión de porinas de pared, lo que tiene como efecto neto que el antibiótico no llegue a la bacteria. Sin embargo, hay evidencia que señala que el mecanismo predominante puede ser que el tazobactam presenta una actividad muy disminuida para las beta-lactamasas de la bacteria (Abdelraouf et al., 2020).

La ceftazidima es una cefalosporina bactericida que inhibe la síntesis de pared celular al fijarse a la PBP-3 relativamente estable a las beta-lactamasas. El mecanismo de resistencia es igual al descrito en amoxicilina por las BLEE (Ballén et al., 2021).

Por último, algunas cepas de la bacteria presentan resistencia contra la fosfomicina debido a la presencia del gen *fosA3*. Este plásmido es la principal causa de resistencia debido a que codifica enzimas glutatión-S-transferasas inactivadoras de la fosfomicina (Liu et al., 2020).

2.4 *Acinetobacter baumannii*

A. baumannii es un cocobacilo gramnegativo oportunista con tasas crecientes de resistencia a vancomicina, específicamente a través del gen de resistencia *vanD*, el cual es esencial para la codificación de un sistema de señalización que culmina con la producción de las enzimas necesarias para la síntesis de nuevos precursores de peptidoglucanos y las enzimas adicionales que rompen los dipéptidos formados por la vancomicina.

Esta bacteria es causante principalmente de neumonías intrahospitalarias. En el Hospital General

Ticomán de la Ciudad de México, el 39.7% de los pacientes con *A. baumannii* padecían de neumonías. Además, se asocia con entre un 1.5 al 2.4 % del total de bacteriemias nosocomiales vinculadas a uso de catéteres vasculares y cánulas de vías respiratorias, similar a *E. faecium*. (Arista-Olvera et al., 2019). Otro estudio que evaluó al Hospital Civil de Guadalajara y a la unidad de pediatría del Hospital General de México Eduardo Liceaga, determinó resistencia a amikacina (76.2-87.5 %), cefepima (75.0-97.5 %), piperacilina (75-97.5 %), imipenem (75-97.5 %) y meropenem (75-97.5 %). El único antibiótico clínicamente favorable fue la colistina, una polimixina (Alcántar-Curiel et al., 2019). Se cree que la resistencia a estos antibióticos se debe a su plasticidad genética por alta tasa de mutaciones, además de la formación de una biopelícula que lo vuelve más resistente y le confiere mayor adherencia a superficies de instrumentos hospitalarios.

Los mecanismos moleculares de su resistencia a 3 de los principales grupos de antibióticos se pueden visualizar en la Figura 1. *A. baumannii* posee mecanismos de resistencia a los beta-lactámicos como los previamente ya mencionados. Es decir, esta bacteria es capaz de inactivarlos por hidrólisis ya que presenta beta-lactamasas. Además, también los elimina por eflujo por sobreexpresión de la bomba de eflujo AdeABC que disminuye la concentración intracelular específicamente de carbapenem y cefalosporinas (Kyriakidis et al., 2021).

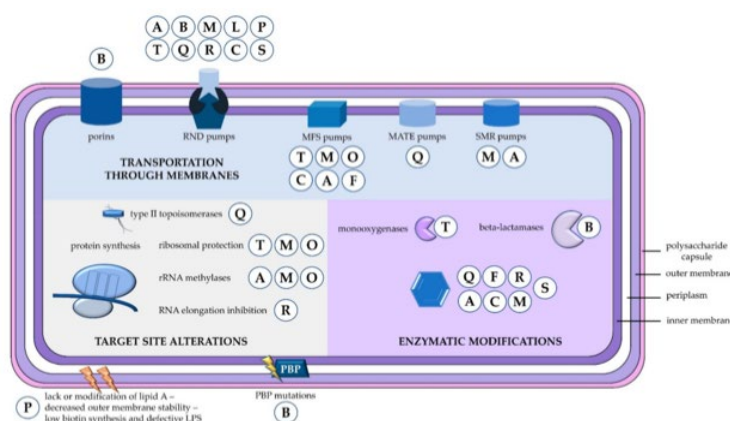


Figura 1. Mecanismos de resistencia a antibióticos del *A. baumannii*; en relación a transporte transmembrana (azul), alteraciones de componentes intracelulares (gris), y modificaciones enzimáticas (morado). A = aminoglucósidos, B = beta-lactámicos, C = cloranfenicol, F = fosfomicina, L = lincosamidas, M = macrólidos, O = oxazolidinonas, P = polimixinas, Q = fluoroquinolonas, R = rifamicinas, S = sulfonamidas, T = tetraciclinas (Kyriakidis et al., 2021).

Los aminoglucósidos son bactericidas que alteran la unión del ribosoma con el mRNA y, consecuentemente, inhiben la síntesis de proteínas directamente. Esta bacteria presenta resistencia a través de diferentes mecanismos que incluyen las modificaciones enzimáticas, alteraciones del sitio de destino y por eflujo. En primer lugar, tiene las enzimas modificadoras de aminoglucósidos (AME) que inhiben la unión y absorción del fármaco por la bacteria. Además, los genes *armA* y *rmtB1* parecen tener un papel en la alteración del sitio de destino. Por último, el principal mecanismo de resistencia que presenta es el eflujo del antibiótico mediado por bombas AdeABC y AdeM, permeasas, adaptadores periplásmicos, etc., los cuales proporcionan una efectiva resistencia contra gentamicina y netilmicina, pero no protegen a la bacteria contra la amikacina y kanamicina (Kyriakidis et al., 2021).

Las tetraciclinas actúan inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas al unirse a la subunidad 30S ribosomal y bloqueando el inicio de la traducción. Hay 3 mecanismos principales en su resistencia a estos antibióticos: inactivación enzimática mediada por monooxigenasas como Tet(X3), Tet(X4) y Tet(X5), eflujo dependiente de ATP por las bombas AdeABC, y proteínas de protección ribosomal (RPPs por sus siglas en inglés) como las TetM, TetW, TetO y TetS que inhiben las tetraciclinas mediante la modificación no covalente de los ribosomas (Kyriakidis et al., 2021).

Los mecanismos de resistencia son similares en el resto de los antibióticos como fluoroquinolonas, del grupo macrólidos-lincosamidas-estreptograminas y polimixinas. Comenzando con las

fluoroquinolonas, al igual que en *S. aureus* también puede presentar mutaciones en los genes que codifican la ADN girasa, como *gyrA* y *gyrB*. En cuanto a la resistencia a los tres antibióticos macrólidos-lincosamidas-estreptogramina B, también se han encontrado más de 40 genes *erm*, los principales fueron *ermA*, *ermB*, *ermC* y *ermF* (Kyriakidis et al., 2021). Por último, las polimixinas constituyen el tratamiento de última línea contra esta bacteria, y aún así hay cepas resistentes a estos antibióticos, sobre todo las cepas con mutaciones en el gen *pmrB*, la cual termina modificando el lípido A, la cual es la estructura mínima de LPS necesaria para el crecimiento de la bacteria. Al ser modificada, las polimixinas no pueden fijarse al lípido A (Zhu et al., 2022).

2.5 *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa es un bacilo recto gramnegativo, oportunista, móvil y con disposición en parejas (dos bacilos acoplados desde una vista microscópica) que se puede encontrar en suelo y agua, es decir, son ubicuas en el medio ambiente por su alta versatilidad. Es responsable de infecciones graves debilitantes en pacientes inmunocomprometidos y es, de hecho, la principal causa de infecciones nosocomiales gramnegativas. Aunado a lo descrito, posee una de las tasas de resistencia más excepcionales por su gran variedad de mecanismos de resistencia intrínsecos, adquiridos y adaptativos (Langendonk et al., 2021).

Los mecanismos de resistencia en *P. aeruginosa* se dividen en 3 grupos: intrínsecos, adquiridos y adaptativos. El intrínseco se refiere a los mecanismos codificados por la propia bacteria que incluyen la baja permeabilidad, bombas de eflujo de antibióticos y beta-lactamasas. La baja permeabilidad se debe a la relativa escasez de porinas en la membrana externa; lo que hace que antibióticos como los aminoglucósidos no puedan entrar al interior de la célula y así se evita su capacidad para unirse a la subunidad 30S ribosomales y la inhibición de la síntesis proteica. Los beta-lactámicos inhiben la última etapa de la síntesis de pared celular bacteriana en la que se forman peptidoglicanos. La inhibición ocurre por el bloqueo de la transpeptidación ya que pueden inhibir las transpeptidasas de la pared celular que ensamblan y entrecruzan el peptidoglicano. No obstante, esta bacteria presenta beta-lactamasas como parte de sus mecanismos intrínsecos (Kyriakidis et al., 2021).

Los macrólidos son el tercer grupo de antibióticos por frecuencia de uso para infecciones de *P. aeruginosa*. Son moléculas liposolubles que difunden a través de la pared celular para unirse a la subunidad 50S ribosomal, tras lo cual causan la disociación del peptidil-tRNA. No obstante, esta bacteria potencia su reducida permeabilidad por la presencia de bombas de expulsión de antibióticos que le dan la capacidad de eliminar en contra del gradiente de concentración mediante transporte activo primario. Estas bombas de eflujo corresponden a 5 familias: la principal es la nodulación-división celular de resistencia (RND), y las 4 bombas de esa familia más relevantes son MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN y MexXY-OprM, inducidas por estrés celular. Esto último es muy importante para entender por qué *P. aeruginosa* es oportunista, infectando en inmunosupresión por inflamación crónica y/o infección activa como en fibrosis quística, ya que en ambos casos las células están bajo constante estrés por los agentes oxidantes, o radicales libres, producidos por el sistema inmunológico del huésped; por lo tanto, este mecanismo de resistencia funciona mejor en microambientes con mayor respuesta inflamatoria ya que se induce una mayor expresión de estas bombas de eflujo (Da Cruz Nizer et al., 2021). Para terminar con macrólidos, las bombas de eflujo no son los únicos mecanismos implicados en su resistencia, sino que *P. aeruginosa* también presenta enzimas modificadoras de macrólidos (AME) que incluyen a las acetiltransferasas (AAC), nucleotidiltransferasas (ANT) y fosforililtransferasas (APH). Estas enzimas vuelven al antibiótico más débil o menos afín a su sitio de acción y se han podido aislar en el 5.6-52 % de los pacientes aislados (Langendonk et al., 2021).

El segundo grupo de mecanismos de resistencia es el adquirido, el cual se refiere a los mecanismos obtenidos por la adquisición de genes de resistencia por medio de plásmidos, no propiamente del genoma central como lo es en el grupo intrínseco. Incluye la transferencia y adquisición de genes que codifican beta-lactamasas y enzimas modificadoras de aminoglucósidos (Langendonk et al., 2021).

El tercer y último grupo es el adaptativo. En este se agrupan los mecanismos inducidos por estímulos

externos o ambientales, es decir, no son mecanismos permanentes, sino transitorios. Este grupo incluye el *surf* (*surfing*) y enjambre (*swarming*), el cual se ilustra en la Figura 2. Ambos están relacionados con la motilidad del patógeno y dependen del medio ambiente. El *surfing* se refiere a la motilidad acelerada que adopta el patógeno en ambientes ricos en sustancias lubricantes como la glucoproteína mucina, que encontramos en cantidad excesiva en el árbol bronquial de pacientes con fibrosis quística. El *swarming* ocurre cuando la bacteria usa sus flagelos para desplazarse a través de superficies sólidas. Ambos tipos de motilidad se han asociado a resistencia a antibióticos debido a que las bacterias con estos fenotipos de motilidad presentan cambios significativos en su expresión genética, la razón no ha sido esclarecida pero la relación es positiva (Kearns, 2010).



Figura 2. Observamos un dibujo sobre el proceso de motilidad llamado *swarming*; movimiento multicelular estimulado por movimientos giratorios flagelares. Se diferencia del movimiento natatorio ya que éste es individual y en ambientes líquidos (Kearns, 2010).

2.6 *Escherichia coli*

E. coli es una enterobacteria, bacilo, gramnegativo con distribución ubicua, ya que se encuentra en suelo, agua, vegetación y microbioma intestinal. De hecho, es el principal anaerobio facultativo de la flora intestinal, cuya capacidad de producir infección ocurre principalmente por oportunismo. Su gran versatilidad incluye también un amplio rango de temperaturas entre las que puede multiplicarse que van desde los 15 hasta los 45 °C (Sora et al., 2021).

Las cepas se pueden clasificar en distintas formas; de acuerdo con su serología establecida por Kauffmann en 1947 y aún usada en la actualidad, pueden ser somáticos (Ag 173 O), flagelares (Ag 56 H), capsulares (Ag K) o fimbrial (Ag F); de acuerdo con sus mecanismos de patogenicidad se distinguen múltiples cepas, como *E. coli* Enterotoxigénica (ETEC) productora de toxinas termolábil y termostable, *E. coli* Enteropatógena (EPEC) productora de toxina codificada por plásmidos, *E. coli* Productora de toxina Shiga (STEC), *E. coli* Enteroinvasiva (EIEC) productora de hemolisina, y *E. coli* Uropatógena que no produce exotoxina alguna (Sora et al., 2021).

Otra forma de clasificarlo es con base en la capacidad de causar infección a nivel gastrointestinal (Imagen 3), las cuales se pueden ser *Escherichia coli* Patógena Intestinal (IPEC) o a nivel extraintestinal (ExPEC). Entre los IPEC se incluyen las cepas EPEC, STEC o también llamada Enterohemorrágica (EHEC), ETEC, EAEC, ECEI y finalmente de Adherencia Difusa (DAEC), la cual es una subclase de la EAEC; cabe resaltar que las cepas EIEC y EAEC se encontraron sólo en humanos y no en animales. Los ExPEC incluyen las cepas UPEC, la asociada a Meningitis Neonatal (MNEC), la asociada a septicemia (SEPEC), la Patógena Aviar (PAEC) y la Patógena Mamaria (MPEC) (Sora et al., 2021).

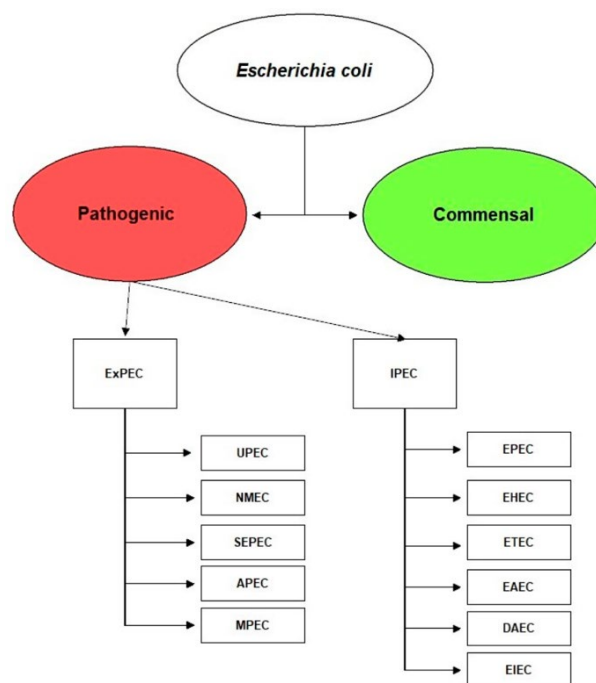


Figura 3. Clasificación de las cepas de *E. coli* en base a su capacidad patogénica a nivel gastrointestinal. ExPEC = *E. coli* Extraintestinal, UPEC = *E. coli* Uropatógena, NMEC = *E. coli* asociada a Meningitis Neonatal, SEPEC = *E. coli* Septicémica, APEC = *E. coli* Patogénica Aviar, MPEC = *E. coli* Patogénica Mamaria, IPEC = *E. coli* Patogénica Intestinal, EPEC = *E. coli* Enteropatógena, EHEC = *E. coli* Enterohemorrágica, ETEC = *E. coli* Enterotoxigénica, EAEC = *E. coli* Enteroagregante, DAEC = *E. coli* de Adherencia Difusa, EIEC = *E. coli* Enteroinvasiva (Sora et al., 2021).

Es importante distinguir las cepas involucradas en las infecciones intestinales y extraintestinales, así como sus mecanismos de patogenicidad, con el fin de entender el curso de la enfermedad y así poder determinar los antibióticos más apropiados. Los antibióticos más utilizados son los beta-lactámicos como cefalosporinas (principalmente de 3ra generación), fluoroquinolonas y trimetoprim-sulfametoxazol (Sora et al., 2021). Aunque *E. coli* es intrínsecamente sensible a la mayoría de los antibióticos, el tratamiento dependerá de la cepa que presente la paciente, ya que una misma cepa puede ser resistente a variados antibióticos. En estos casos, se recomienda la realización de un antibiograma para determinar específicamente a qué antibióticos presenta resistencia. No obstante, el acceso a estas pruebas es limitado además de tardado fuera del sector privado. Se han descrito múltiples mecanismos de resistencia en *E. coli*, pero el principal es la presencia de BLEE y carbapenemasas que confieren resistencia a cefalosporinas, carbapenémicos, entre otros, lo que ha provocado que la OMS lo catalogue como uno de los principales microorganismos de preocupación internacional (Sora et al., 2021). Por si fuera poco, presenta otras enzimas como las metilasas que le confieren resistencia contra los aminoglucósidos y genes *mcr* contra polimixinas (Poirel et al., 2018). La transferencia horizontal o lateral de genes de resistencia en *E. coli*, que se refiere al intercambio de material genético entre células que no son descendientes, es una de las razones de la variada y cada vez más frecuente resistencia a antibióticos en esta bacteria. A diferencia de otras bacterias que dependen más de la transmisión vertical, que es la transferencia de una célula a sus descendientes, *E. coli* se ha posicionado como un patógeno altamente adaptable y representa un peligro para la salud global (Poirel et al., 2018).

3. Situación Actual de la Resistencia Microbiana

En este apartado se discutirá el estado actual en México, y en uno de los países con mayor resistencia a antimicrobianos, India. Se presentarán los estudios más relevantes en cada país, las medidas nacionales para combatir esta resistencia, los antibióticos con mayor resistencia para cada bacteria

del grupo ESKAPE, las razones propuestas para sus altas tasas de resistencia, al igual que sugerencias discutidas en la literatura para el control de este problema global.

3.1 México

La Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) coordina el Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA) con el propósito de realizar investigación, propuestas e intervenciones dirigidas al uso disminuido y selectivo de antibióticos. En esta red se incluyeron 21 hospitales distribuidos en 6 estados y la Ciudad de México (CDMX). Tan solo en la CDMX hay 10 hospitales abarcando justo la mitad de los hospitales incluidos en la red PUCRA. A pesar de que la red brinda una importante perspectiva, su principal desventaja es la limitada demografía que solamente permite visualizar un pequeño espectro de la distribución de casos de resistencia antibiótica en el país (Miranda-Novales et al., 2019).

Un estudio observacional retrospectivo elaborado en México recolectó la información de 20 los 21 hospitales participantes en la red PUCRA de los resultados de hemocultivos (sepsis/bacteriemia) y urocultivos (infecciones de vías urinarias), al igual que la susceptibilidad antimicrobiana de estas cepas aisladas (Miranda-Novales et al., 2019).

Las cepas aisladas en los hemocultivos de pacientes con bacteriemia son *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *S. aureus*. Empezando con *E. coli*, mostró sensibilidad (es decir, menor grado de resistencia) al aminoglucósido amikacina, y carbapenémicos como meropenem y ertapenem; con una resistencia media de 2%. *K. pneumoniae* y *E. cloacae* mostraron sensibilidad comparable con *E. coli* con los mismos antibióticos; resistencia media de 6.5% y 3%, respectivamente. Únicamente *E. cloacae* mostró menor grado de resistencia baja a la fluoroquinolona, ciprofloxacino. Para el resto de los antibióticos (ampicilina-sulbactam, cefuroxima, cefepima, ceftaxidima, cefotaxima y piperacilina-tazobactam), estas bacterias presentaron tasas de resistencia >10%. Por otra parte, *S. aureus* mostró gran sensibilidad con una media de resistencia del 0% para los antibióticos linezolid, rifampicina y vancomicina, además de buena sensibilidad a trimetoprim-sulfametoxazol y gentamicina con media de resistencia <10% (Miranda-Novales et al., 2019).

Desafortunadamente, ninguna cepa de *P. aeruginosa* presentó una media de resistencia <10%. Los únicos antibióticos moderadamente sensibles con <20% de resistencia media son amikacina y ciprofloxacino, es decir, sólo 2 de los 6 medicamentos de primera línea antipseudomónicos son moderadamente susceptibles. *A. baumannii* mostró resistencia considerable a todos los fármacos, con media de resistencia de >20% para todos, de hecho, >40% (Miranda-Novales et al., 2019).

Este estudio también recolectó información de únicamente *E. coli* y *K. pneumoniae* en los mismos hospitales, pero ahora obtenidas de urocultivos. *E. coli* mostró adecuada sensibilidad con media de resistencia <10% a los antibióticos amikacina y carbapenémicos como meropenem e imipenem, al igual que a nitrofurantoína. *K. pneumoniae* mostró buena sensibilidad a los mismos antibióticos ya anteriormente mencionados, con la consideración que la tasa de resistencia fue mayor, aunque aún buena para su indicación; 4.5-9.2%. Cabe destacar que ambas bacterias presentaron tasas de resistencia media >40% a cefalosporinas (cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima y cefepima), fluoroquinolonas (ciprofloxacino). Por lo que, ante la sospecha de ambas bacterias no deberíamos dar estos antibióticos, a no ser que presenten sensibilidad comprobable con un antibiograma (Miranda-Novales et al., 2019).

En la tabla 1 presentamos un resumen de este estudio con los datos más importantes como sensibilidad adecuada de estas bacterias gramnegativas del grupo ESKAPE aisladas en hemocultivos y urocultivos. (Miranda-Novales et al., 2019).

Tabla 1. Resumen de antibiogramas realizados por los hospitales de la red PUCRA centrado en algunas de las bacterias del grupo ESKAPE. Datos obtenidos de (Miranda-Novales et al., 2019).

Cepas	Total de cepas aislados en hemocultivos	Antibióticos altamente sensibles con porcentaje de resistencia media <10%	Total de cepas aislados en	Antibióticos altamente sensibles con porcentaje de
-------	---	---	----------------------------	--

		(resistencia media específica)	urocultivos	resistencia media <10% (resistencia media específica)
<i>E. coli</i>	1,467	Amikacina (2) Meropenem (0) Ertapenem (0)	11,056	Amikacina (2.5) Meropenem (0.6) Ertapenem (0.8) Nitrofurantoína (8.5)
<i>K. pneumoniae</i>	886	Amikacina (6.5) Meropenem (4) Ertapenem (0)	1,095	Amikacina (4.5) Meropenem (6.5) Ertapenem (9.2)
<i>S. aureus</i>	848	Linezolid (0) Rifampicina (0) Vancomicina (0) Trimetoprim-Sulfametoxazol (4.5) Gentamicina (9.5)	N/D	N/D
<i>P. aeruginosa</i>	586	Ninguno	N/D	N/D
<i>A. baumannii</i>	317	Ninguno	N/D	N/D
<i>E. cloacae</i>	278	Amikacina (0) Meropenem (3) Ertapenem (0) Ciprofloxacino (5.4)	N/D	N/D
Total	4,382		12,151	

La razón de estas tasas tan grandes de resistencia en México es multifactorial. La autoprescripción de antimicrobianos de venta libre fue limitada en 2010 reduciendo las dosis diarias definidas (DDD) por 1000 habitantes por día (DDD/TID) de 13 a 7, lo cual suena a que debería de reducir en gran medida la ARM. No obstante, sólo hubo reducción en la ARM intrahospitalaria, mientras que los patógenos adquiridos en la comunidad (como UPEC) aumentaron su resistencia, se cree que es por la falta de educación médica continua por parte de los médicos del país, ya que suelen preferir recetar antibióticos nuevos y de amplio espectro, con tal de abarcar la mayor cantidad de bacterias y “minimizar” el riesgo de error terapéutico. Por lo tanto, se exponen a los pacientes a antibióticos que no necesitan, y el uso de antibióticos sigue siendo inadecuado (Amabile-Cuevas, 2021).

La ausencia de una red nacional para medir la RAM de manera uniforme entre todos los estados es una de las principales limitaciones en el país, ya que los datos reportados sobre la RAM promedio del país son poco específicos, como ya se mencionó, la red PUCRA sólo abarca 6 estados y un número muy reducido y selecto de hospitales, no refleja la situación real del país (Amabile-Cuevas, 2021).

Fuera del ambiente clínico, la RAM agrícola se conoce aún menos. Dentro de los pocos estudios existentes, destaca uno que encontró al menos una población bacteriana resistente a ciprofloxacina, BLEE y/o integrones de clase 1 en la mayoría (76-100%) de la microbiota fecal de la vida silvestre con muestras obtenidas en un radio de ≤ 2.5 kilómetros de una comunidad humana, a comparación de muestras obtenidas de radios más amplios en los que la tasa de resistencia fue menor. Asimismo, México cuenta con una industria agrícola grande que consume una alta cantidad de antibióticos, de hecho, se estima que para el año 2030 México será uno de los cinco países con mayor proporción del consumo mundial de antimicrobianos para animales de ganado, junto con India. Por lo tanto, es necesaria una red nacional que permita investigar su impacto sobre la RAM de manera uniforme, ya que esto permitiría saber qué medidas específicas implementar para evitar o retrasar su desarrollo y propagación (Amabile-Cuevas, 2021).

Las aguas residuales de la CDMX también han sido estudiadas para analizar la presencia de bacterias resistentes a antibióticos. Se ha reportado la presencia de cepas de *E. coli* resistente a carbapenémicos y/o con metalo-beta-lactamasas así como la presencia de $<10 \mu\text{g/L}$ de antibióticos de amplio espectro como ciprofloxacina, lincomicina, ofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol y tetraciclinas (Lesser et

al., 2018). Estas son las bacterias y antibióticos a los que los animales y fauna agrícolas y silvestres estarán expuestos contribuyendo a mayor ARM (Amabile-Cuevas, 2021).

México cuenta con un Plan de Acción Nacional Contra la Resistencia a Antimicrobianos (PRAN) publicado en 2018, este plan tiene como objetivo reducir la tasa de infecciones con medidas preventivas y aumentar el uso oportuno de antibióticos en humanos y animales. No obstante, el plan se reduce a enlistar los objetivos sin fechas específicas de implementación y sin destinar fondos adicionales a estas propuestas, por lo que son metas poco probables de lograr (Amabile-Cuevas, 2021).

3.2 India

India es uno de los países con las tasas más altas de resistencia a antimicrobianos en humanos y animales de consumo humano. Aquí, al igual que en México, influyen enormemente factores socioeconómicos y culturales específicos, como el uso inadecuado de antibióticos, manejo inadecuado de aguas residuales, descarte inapropiado de ganado y uso de lodos en agricultura. Esta situación ha obligado al país a desarrollar un Plan de Acción Nacional (NAP, por sus siglas en inglés), el cual fue publicado el 2017. Desarrollarlo es una tarea difícil porque requiere un manejo multifacético para solucionar este problema que abarca la salud humana, animal, alimentación y el medio ambiente. Según el “Informe de alcance sobre la resistencia a antimicrobianos en la India” de 2017, las bacterias gramnegativas más comúnmente aisladas en >70% de hemocultivos durante el año 2014 fueron *E. coli*, *K. pneumoniae* y *A. baumannii*, y las grampositivas más comunes son los *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (42.6%) y *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina (10.5%) (Taneja & Sharma, 2019).

India fue en 2015 el mayor productor de leche y el segundo mayor productor de pescado del mundo, por lo que los antibióticos se usan en abundancia para proteger a los animales destinados al consumo. Alrededor del 48 % de los bacilos gramnegativos detectados en muestras de leche fueron productores de BLEE y 47.5 % resistentes a la oxitetraciclina (tetraciclina de amplio espectro). Los grampositivos aislados fueron *S. aureus* resistentes a vancomicina (2.4%) y meticilina (21.4%). Con respecto al pescado, 48% de las enterobacterias intestinales que se aislaron fueron productoras de BLEE, mientras que a partir de los mariscos, camarones y cangrejos de los mercados minoristas se aislaron *Vibrio cholera* y *Vibrio parahaemolyticus* con tasas de resistencia a la ceftazidima del 67-69 % (cefalosporina de 3ra generación de amplio espectro) y a la ampicilina del 100%. Por otra parte, la resistencia en aves de corral mediada por BLEE varía en gran medida con la localización: 9.4 % en Odisha, 33.5 % en Madhya Pradesh y 87 % en Punjab (Taneja & Sharma, 2019).

El inadecuado manejo de aguas residuales es un problema de salud en la India tal como pasa también en México. Diversos estudios enfocados en India han reportado la presencia de múltiples bacterias resistentes en sus fuentes de agua, especialmente las aguas residuales farmacéuticas y efluentes hospitalarios. A partir de los ríos Ganges y Yamuna, los 2 ríos más grandes de India, se aislaron bacterias gramnegativas, de las cuales el 17.4 % fueron productoras de BLEE. Mientras tanto, en el río Cauvery se encontró un 100 % de cepas de *E. coli* resistentes a cefalosporinas de 3ra generación. En aguas con uso de fines recreativos, subterráneas y superficiales, 17 % de los aislados de *E. coli* fueron resistentes a cefalosporinas de 3ra generación. Estas aguas tienen el potencial de contaminar otras fuentes de agua mediante su propagación por la lluvia e inundaciones (Taneja & Sharma, 2019). India ha sido referenciada como la “capital mundial de RAM” por razones que inclusive comparte con México como lo son la pobreza, analfabetismo, hacinamiento, desnutrición, venta libre de antimicrobianos, autoprescripción de antimicrobianos sin conocimiento de dosis y tiempo de duración adecuados, así como la misma prescripción inadecuada de antimicrobianos de amplio espectro por parte de profesionales a razón de inapropiadas modalidades de diagnóstico (Taneja & Sharma, 2019).

Algunas de las acciones propuestas por la Política Nacional de Salud es limitar la venta de antibióticos con auditorías de recetas y vigilar el uso sensato de los mismos en todos los niveles de atención médica, especialmente el sector privado que cuenta con antibióticos más potentes que usan

para satisfacer las expectativas de los pacientes. Además, se consideran acciones legales junto con supervisión estricta de las disposiciones de agua del sector farmacéutico, promotores del crecimiento en el ganado y farmacovigilancia, mejorar la higiene y saneamiento básicos mediante divulgación en medios de comunicación sobre riesgos de defecación al aire libre, un problema sociocultural muy frecuente en la población india, entre otras medidas preventivas. También promover más investigación sobre RAM en India, limitar el uso de antimicrobianos en animales de ganado y destinar más inversión en fertilizantes y estiércol respetuosos del medio ambiente (Taneja & Sharma, 2019). No obstante, un nuevo estudio plantea nuevas propuestas como colaborar con organizaciones o gobiernos de otros países para coordinar esfuerzos en conjunto y vigilar el uso de los antibióticos en ambos sectores, público y privado, con el fin de homogeneizar su uso y así facilitar la investigación en RAM, que faltan por ver si se implementarán o no a un nuevo PRAN (Sharma et al., 2023).

3.3 Comparativa de ambos países

Como ya se describió, México e India cuentan con sus propios programas nacionales de para combatir al RAM, y ambos presentan situaciones adversas similares como el inoportuno manejo de las aguas residuales, ya que en ambos hay conexión entre las aguas residuales y los desechos por farmacéuticas y hospitales. Esto se relaciona directamente con la ingesta directa de bacterias resistentes, o indirectamente con el contacto de animales y plantas en dichas aguas. Por otra parte, la presencia de estresores como contaminantes y metales pesados promueven el ambiente ideal para que las bacterias desarrollen resistencia.

En ambos países se requieren tecnologías menos costosas, pero igual de sostenibles que en países desarrollados, desafortunadamente, en México la cobertura del tratamiento para aguas residuales alcanza únicamente el 63%, mientras que en India es de apenas de 35% (Fuentes et al., 2019).

En relación con los programas nacionales para la RAM en estos países, ambos se reducen a una lista de propuestas sin fechas límites ni desglose de un plan detallando las acciones específicas para cada meta. Por lo que, es poco probable que se implementen y, mucho menos, que se retrase la RAM.

4. Conclusiones

En esta revisión se han estudiado con detalle los mecanismos de resistencia antimicrobiana de las bacterias dentro del grupo ESKAPE, las cuales son reconocidas como algunas de las mayores amenazas a la salud humana de acuerdo con la OMS. Este manuscrito sirve para contextualizar la necesidad de diversas alternativas terapéuticas y resalta la importancia de la alternancia entre antibióticos para lograr atacar de forma efectiva a los diferentes patógenos que afectan a la salud humana. Por otra parte, a lo largo del presente trabajo se resaltaron algunas de las limitaciones en los estudios citados, limitaciones que pudieron ayudar a obtener una visión más realista sobre la RAM en ambos países, como la mitad de los hospitales de la red PUCRA todos localizados en Ciudad de México causando una visión poco realista con el resto del país, ausencia de información sobre el impacto de la RAM en India antes y después de la implementación de NAP, ausencia de un grupo nacional multi-hospitalario enfocado en recabar información sobre RAM en toda India, etc. Finalmente, se destacan algunas iniciativas que han surgido en México para hacer frente a esta amenaza y se pone en perspectiva los obstáculos que enfrentan países como el nuestro e India por cuestiones demográficas, climáticas y políticas. Iniciativas como PUCRA en México y el NAP en India son estrategias fundamentales en el combate contra la resistencia antimicrobiana, pero parecen insuficientes ante las barreras culturales e industriales de ambos países, además de contar con metas poco realistas debido a la ausencia de metas y fechas específicas, lo que resalta la importancia de una red de cooperación que involucre a organismos locales, regionales, nacionales y se incorpore a otros países, tal como lo propone la OMS con GLASS.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés con la información publicada en esta

revisión.

Contribución de autores

YAPA realizó la búsqueda, lectura y análisis de los artículos y redactó el manuscrito. MAMG contribuyó con la idea original del manuscrito, definió los temas a discutir, revisó los avances del manuscrito y realizó un análisis meticuloso de la información redactada.

Referencias (APA 7)

- Abdelraouf, K., Chavda, K. D., Satlin, M. J., Jenkins, S. G., Kreiswirth, B. N., & Nicolau, D. P. (2020). Piperacillin-Tazobactam-Resistant/Third-Generation Cephalosporin-Susceptible *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates: Resistance Mechanisms and In vitro-In vivo Discordance. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(3). <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105885>
- Aditi Priyadarshini, B., Mahalakshmi, K., & Naveen Kumar, V. (2019). Mutant Prevention Concentration of Ciprofloxacin against *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates: An Ideal Prognosticator in Treating Multidrug-Resistant Strains. *International Journal of Microbiology*, 2019(6850108), 1–6. <https://doi.org/10.1155/2019/6850108>
- Ajulo, S., & Awosile, B. (2024). Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS 2022): Investigating the relationship between antimicrobial resistance and antimicrobial consumption data across the participating countries. *PLOS ONE*, 19(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297921>
- Alcántar-Curiel, M. D., Rosales-Reyes, R., Jarillo-Quijada, M. D., Gayosso-Vázquez, C., Fernández-Vázquez, J. L., Toledano-Tableros, J. E., Giono-Cerezo, S., Garza-Villafuerte, P., López-Huerta, A., Vences-Vences, D., Morfín-Otero, R., Rodríguez-Noriega, E., López-Álvarez, M. D. R., Espinosa-Sotero, M. D. C., & Santos-Preciado, J. I. (2019). Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Three Tertiary Care Hospitals in Mexico: Virulence Profiles, Innate Immune Response and Clonal Dissemination. *Frontiers in Microbiology*, 10(2116). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02116>
- Amabile-Cuevas, C. F. (2021). Antibiotic usage and resistance in Mexico: An update after a decade of change. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 15(04), 442–449. <https://doi.org/10.3855/jidc.13467>
- Arista-Olvera, N. X., Lozano-Nuevo, J. J., García-López, V. H., Narváez-Rivera, J. L., Garro-Almendaro, A. K., Zamora-Cervantes, L. E., Sánchez-González, C., Ramírez, M. L., & Hernández-Islas, D. (2019). Infección nosocomial por *Acinetobacter* y su efecto en un hospital de segundo nivel. *Medicina Interna de México*, 35(4). <https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2368>
- Ballén, V., Gabasa, Y., Ratia, C., Ortega, R., Tejero, M., & Soto, S. (2021). Antibiotic Resistance and Virulence Profiles of *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated From Different Clinical Sources. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11(738223). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.738223>
- Da Cruz Nizer, W. S., Inkovskiy, V., Versey, Z., Stempel, N., Cassol, E., & Overhage, J. (2021). Oxidative Stress Response in *Pseudomonas aeruginosa*. *Pathogens*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/pathogens10091187>
- De Oliveira, D. M., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N., Schembri, M. A., Beatson, S. A., Paterson, D. L., & Walker, M. J. (2020). Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(3), 10–1128. [10.1128/CMR.00181-19](https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19)
- Fathi, J., Hashemizadeh, Z., Dehkordi, R. S., Bazargani, A., Javadi, K., Hosseini-Nave, H., & Hadadi, M. (2022). Evaluation of aminoglycoside modifying enzymes, SCCmec, coagulase gene and PCR-RFLP coagulase gene typing of *Staphylococcus aureus* isolates from hospitals in Shiraz, southwest of Iran. *Heliyon*, 8(8). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10230>
- Fergestad, M. E., Stamsås, G. A., Morales Angeles, D., Salehian, Z., Wasteson, Y., & Kjos, M. (2020). Penicillin-binding protein PBP2a provides variable levels of protection toward different β -lactams in *Staphylococcus aureus* RN4220. *MicrobiologyOpen*, 9(8).

- <https://doi.org/10.1002/mbo3.1057>
- Fuentes, M. D., Gutierrez, S., Sahagun, D., Gomez, J., Mendoza, J., Ellis, C. C., Bauer, S., Blattner, J., Lee, W.-Y., Alvarez, M., & Domínguez, D. C. (2019). Assessment of Antibiotic Levels, Multi-Drug Resistant Bacteria and Genetic Biomarkers in the Waters of the Rio Grande River Between the United States-Mexico Border. *Journal of Health and Pollution*, 9(23). <https://doi.org/10.5696/2156-9614-9.23.190912>
- Grenda, A., Grenda, T., Domaradzki, P., & Kwiatek, K. (2022). Enterococci—Involvement in Pathogenesis and Therapeutic Potential in Cancer Treatment: A Mini-Review. *Pathogens*, 11(6), 687. <https://doi.org/10.3390/pathogens11060687>
- Huynh, T. Q., Tran, V. N., Thai, V. C., Nguyen, H. A., Nguyen, N. T. G., Tran, M. K., Nguyen, T. P. T., Le, C. A., Ho, L. T. N., Surian, N. U., Chen, S., & Nguyen, T. T. H. (2023). Genomic alterations involved in fluoroquinolone resistance development in *Staphylococcus aureus*. *PLOS ONE*, 18(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287973>
- Kearns, D. B. (2010). A field guide to bacterial swarming motility. *Nature Reviews Microbiology*, 8(9), 634–644. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2405>
- Kyriakidis, I., Vasileiou, E., Pana, Z. D., & Tragiannidis, A. (2021). *Acinetobacter baumannii* Antibiotic Resistance Mechanisms. *Pathogens*, 10(3), 373. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030373>
- Langendonk, R. F., Neill, D. R., & Fothergill, J. L. (2021). The Building Blocks of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Implications for Current Resistance-Breaking Therapies. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11(665759). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.665759>
- Lesser, L. E., Mora, A., Moreau, C., Mahlknecht, J., Hernández-Antonio, A., Ramírez, A. I., & Barrios-Piña, H. (2018). Survey of 218 organic contaminants in groundwater derived from the world's largest untreated wastewater irrigation system: Mezquital Valley, Mexico. *Chemosphere*, 198, 510–521. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.01.154>
- Li, Y., Kumar, S., Zhang, L., & Wu, H. (2022). *Klebsiella pneumoniae* and Its Antibiotic Resistance: A Bibliometric Analysis. *BioMed Research International*, 2022(668789), 1–10. <https://doi.org/10.1155/2022/1668789>
- Liu, P., Chen, S., Wu, Z., Qi, M., Li, X., & Liu, C. (2020). Mechanisms of fosfomycin resistance in clinical isolates of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 22, 238–243. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.12.019>
- López-Luis, B. A., Sifuentes-Osornio, J., Lambraño-Castillo, D., Ortiz-Brizuela, E., Ramírez-Fontes, A., Tovar-Calderón, Y. E., Leal-Vega, F. J., Bobadilla-del-Valle, M., & Ponce-de-León, A. (2021). Risk factors and outcomes associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and ampicillin-resistant *Enterococcus faecalis* bacteraemia: A 10-year study in a tertiary-care centre in Mexico City. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 24, 198–204. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.12.005>
- Mikłasińska-Majdanik, M. (2021). Mechanisms of Resistance to Macrolide Antibiotics among *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111406>
- Million-Weaver, S., & Camps, M. (2014). Mechanisms of plasmid segregation: Have multicopy plasmids been overlooked?. *Plasmid*, 75, 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2014.07.002>
- Miranda-Novales, M. G., Flores-Moreno, K., López-Vidal, Y., Rodríguez-Álvarez, M., Solórzano-Santos, F., Soto-Hernández, J. L., Ponce De León-Rosales, S., & Network, U. (2019). Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in Mexican hospitals. *Salud Pública de México*, 62(1). <https://doi.org/10.21149/10543>
- Młynarczyk-Bonikowska, B., Kowalewski, C., Krolak-Ulinska, A., & Marusza, W. (2022). Molecular Mechanisms of Drug Resistance in *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8088. <https://doi.org/10.3390/ijms23158088>
- Poirel, L., Madec, J.-Y., Lupo, A., Schink, A.-K., Kieffer, N., Nordmann, P., & Schwarz, S. (2018). Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli*. *Microbiology Spectrum*, 6(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0026-2017>
- Sharma, A., Thakur, N., Thakur, A., Chauhan, A., & Babrah, H. (2023). The Challenge of

- Antimicrobial Resistance in the Indian Healthcare System. *Cureus*, 15(7). <https://doi.org/10.7759/cureus.42231>
- Sora, V. M., Meroni, G., Martino, P. A., Soggiu, A., Bonizzi, L., & Zecconi, A. (2021). Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*: Virulence Factors and Antibiotic Resistance. *Pathogens*, 10(11), 1355. <https://doi.org/10.3390/pathogens10111355>
- Sun, L., Xu, J., Wang, W., & He, F. (2020). Emergence of vanA-Type Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* ST 78 Strain with a rep2-Type Plasmid Carrying a Tn1546-Like Element Isolated from a Urinary Tract Infection in China. *Infection and Drug Resistance*, 13, 949–955. <https://doi.org/10.2147/IDR.S247569>
- Taneja, N., & Sharma, M. (2019). Antimicrobial resistance in the environment: The Indian scenario. *Indian Journal of Medical Research*, 149(2), 119. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_331_18
- Torumkuney, D., de la Torre, C., Langfeld, K., Lopez-Turrent, N. P., & Ossaille Beltrame, C. (2022). Country data on AMR in Mexico in the context of community-acquired respiratory tract infections: Links between antibiotic susceptibility, local and international antibiotic prescribing guidelines, access to medicine and clinical outcome. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77(1), 43–50. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac216>
- Uddin, T. M., Chakraborty, A. J., Khusro, A., Zidan, B. R. M., Mitra, S., Emran, T. B., Dhama, K., Ripon, M. K. H., Gajdacs, M., & Sahibzada, M. U. K. (2021). Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *Journal of Infection and Public Health*, 14(12), 1750–1766. [10.1016/j.jiph.2021.10.020](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.10.020)
- Zhu, S., Zhang, J., Song, C., Liu, Y., Oo, C., Heinrichs, M. T., Lv, Z., Zhu, Y., Sy, S. K. B., Deng, P., & Yu, M. (2022). Metabolomic profiling of polymyxin-B in combination with meropenem and sulbactam against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Frontiers in Microbiology*, 13(1013934). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1013934>