

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

ESCUELA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

**Uso de antibióticos en la industria ganadera y los riesgos que presenta para
la salud humana**

**Monografía previa a la obtención del título de Licenciado en Ciencias
Biológicas**

ADRIANA ISABEL JARAMILLO BENÍTEZ

Quito, 2018

CERTIFICACIÓN

Certifico que la Monografía de Licenciatura en Ciencias Biológicas, de la Sra. Adriana Isabel Jaramillo Benítez ha sido concluida de conformidad con las normas establecidas; por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.

Mtr. Mercedes Rodríguez-Riglos

Directora de la Monografía

Quito, 5 de noviembre de 2018

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado principalmente a mis padres, por el ejemplo y apoyo que siempre me han brindado. A mi esposo, quien me ha apoyado durante este trayecto. También quisiera dedicar este trabajo a mis amigos y a mis profesores, con quienes he aprendido a ser una mejor persona y una mejor profesional.

Isabel Jaramillo

TABLA DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	2
3. INTRODUCCIÓN	3
4. DESARROLLO TEÓRICO	6
4.1 ANTIBIÓTICOS EN LA INDUSTRIA GANADERA	6
4.1.1 PRESENCIA EN LA INDUSTRIA	6
4.1.2 USO TERAPÉUTICO	7
4.1.3 USO PROFILÁCTICO	11
4.1.4 USO COMO PROMOTORES DE CRECIMIENTO	12
4.2 RESISTENCIA BACTERIANA.....	16
4.2.1 TIPOS DE RESISTENCIA	16
4.2.2 MECANISMOS DE PROPAGACIÓN DE GENES DE RESISTENCIA ..	17
4.3 ANTIBIÓTICOS MÁS UTILIZADOS EN LA GANADERÍA DE IMPORTANCIA CLÍNICA Y SUS MECANISMOS DE RESISTENCIA	18
4.3.1 BETALACTÁMICOS	19
4.3.2 RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS	20
4.3.3 AMINOGLUCÓSIDOS	22
4.3.4 RESISTENCIA A AMINOGLUCÓSIDOS	23
4.3.5 GLUCOPÉPTIDOS	23
4.3.6 RESISTENCIA A GLUCOPÉPTIDOS.....	24
4.3.7 MACRÓLIDOS.....	25
4.3.8 RESISTENCIA A MACRÓLIDOS	25
4.3.9 QUINOLONAS	26
4.3.10 RESISTENCIA A QUINOLONAS.....	27
4.3.11 POLIMIXINAS.....	27
4.3.12 RESISTENCIA A POLIMIXINAS.....	28
4.4 RIESGOS DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN LA INDUSTRIA GANADERA PARA LA SALUD HUMANA	28
4.4.1 TRANSMISIÓN DE BACTERIAS RESISTENTES POR CONTACTO DIRECTO	30

4.4.2 CONTAMINACIÓN POR MEDIO DE ALIMENTOS PROVENIENTES DEL SECTOR GANADERO	31
4.4.3 CONTAMINACIÓN DE SUELO POR EL USO DE ANTIBIÓTICOS	32
4.4.4 CONTAMINACIÓN DE AGUA POR EL USO DE ANTIBIÓTICOS	33
4.5 SITUACIÓN EN EL ECUADOR.....	34
4.5.1 DATOS EN EL PAÍS	34
4.5.2 ESTUDIOS SOBRE LA PRESENCIA DE ANTIBIÓTICOS EN PRODUCTOS DE GANADERÍA.....	35
4.5.3 ESTUDIOS SOBRE LA PRESENCIA DE BACTERIAS RESISTENTES EN LA GANADERÍA	36
5. CONCLUSIONES	37
6. RECOMENDACIONES	39
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

1. RESUMEN

Durante muchos años, los antibióticos han sido la solución para tratar infecciones bacterianas en seres humanos y otros animales. Sin embargo, estos fármacos han comenzado a ser ineficientes frente a la creciente resistencia bacteriana, la cual ha provocado una crisis a nivel global. La causa principal para el aumento de bacterias resistentes es el uso excesivo o inadecuado de antibióticos en humanos. No obstante, existen varias causas menos estudiadas que aportan a esta crisis. Una de ellas es el uso de antibióticos en la industria ganadera. El objetivo de esta monografía es analizar el uso que tienen los antibióticos en la ganadería, las consecuencias negativas de esta práctica para la salud humana y las alternativas para la reducción de estos productos. Se determinó que el uso de los antibióticos como promotores de crecimiento en la industria ganadera presenta un gran riesgo para los humanos. Los riesgos producidos por la implementación de antibióticos en el ámbito ganadero son varios, pero los más prominentes son: la creación de un ambiente que promueve la formación de bacterias resistentes y la acumulación de compuestos antibióticos en entornos cercanos y productos relacionados con la industria ganadera. El riesgo indirecto producido para los humanos es el impacto económico que presenta la resistencia bacteriana para todos los países. Se concluyó que existen varios mecanismos por los que los seres humanos pueden contaminarse con bacterias o restos de antibióticos de la industria ganadera. Para evitar esto existen alternativas. Los probióticos son una de las mejores opciones. Adicionalmente, las campañas educativas y mejoras en las condiciones de los animales también son alternativas prometedoras. En el Ecuador, no existen datos precisos sobre el empleo de antibióticos en la ganadería, a pesar de ciertos estudios relacionados con bacterias resistentes y la presencia de restos de antibióticos provenientes de esta actividad.

Palabras clave: antibióticos, ganadería, resistencia, riesgos, salud humana.

2. ABSTRACT

Antibiotics have been the solution to treat bacterial infections in human beings and in other animals. However, these medicines have become inefficient with the growing bacterial resistance, which has caused a worldwide crisis. The main cause for the increase of resistant bacteria is the excessive use of antibiotics in humans. Nevertheless, there are several causes that are not well studied and that have also caused this crisis. One of them is the use of antibiotics in the livestock industry. The objective of this dissertation is to analyze the use given to antibiotics in the livestock industry, the negative consequences their use produces to human health and alternatives to reduce their use. The most dangerous use given to antibiotics in livestock is as growth promoters, where the low doses and their constant administration create a risky environment for the human health. There are various risks associated with the use of antibiotics in livestock, but the most important are: the creation of an environment that encourages the production of resistant bacteria and the accumulation of antibiotics in livestock products. The indirect risk produced by the use of antibiotics in the livestock industry is an economic impact on the world's finances. One of the main conclusions is that there are many mechanisms by which humans can acquire bacteria or residual antibiotics from the livestock setting. To avoid this inconvenient, there are alternative ways to avoid and reduce the use of antibiotics in this industry. Probiotics are one of the best options, although educational campaigns and an improvement on the life conditions of animals are also reliable solutions. In Ecuador, there are no exact data about the usage of antibiotics in the livestock industry. There are certain studies performed in this country that refer to resistant bacteria and contaminated livestock products, but these are not enough to determine the country's situation.

Keywords: antibiotics, human health, livestock, resistance, risks.

3. INTRODUCCIÓN

La producción de la industria ganadera se ha incrementado a nivel global, a causa del incremento demográfico de la población humana y su alta demanda de productos derivados de animales (Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2018). Por ello, la actividad ganadera en la actualidad se realiza de manera masiva. De acuerdo a Robinson et al. (2014), se estima que existen una población mundial de 1,43 mil millones de individuos bovinos. Dichos animales de cría se encuentran hacinados y en condiciones estresantes, por lo que tienen un sistema inmune más sensible (Haag, 2015). Estos factores fomentan un ambiente propicio para la aparición y transmisión de infecciones bacterianas, lo que incrementa el uso de antibióticos (Woolhouse, Ward, van Bunnik y Farrar, 2015).

En el año 2010, se estimó que el consumo mundial de antibióticos para la producción de animales de consumo fue de 63.151 toneladas y para el año 2030 se espera que suba en un 67% hasta llegar a 105.596 toneladas (Van Boeckel et al., 2015).

La fuerte presencia de los antibióticos en la industria ganadera es uno de los factores poco estudiados que aportan al incremento del desarrollo de resistencia bacteriana, una de las mayores crisis que enfrenta el ser humano en la actualidad (Organización Mundial de la Salud, 2014). Se ha demostrado que el uso de antibióticos en humanos incrementa la selección de bacterias resistentes, lo que igualmente sucede en la ganadería (Chang, Wang, Regev-Yochay, Lipsitch y Hanage, 2015). Estas cepas resistentes pueden entrar en contacto con los humanos y producir infecciones difíciles de curar.

El manejo de los antibióticos en la industria ganadera puede ser terapéutico o no terapéutico. El uso terapéutico se da cuando existe una infección bacteriana en el animal. En cambio, los usos no terapéuticos son para la promoción de crecimiento animal y la prevención de cualquier infección producida por bacterias (OMS, 2014). Los usos no terapéuticos facilitan la aparición de bacterias

resistentes, ya que sus dosis son bajas y de mayor duración (ter Kuile, Kraupner y Brul, 2016).

Según la OMS (2014), los antimicrobianos administrados a humanos y a animales son, en su mayoría, los mismos. Gran cantidad de antibióticos producidos son destinados a la ganadería. En Estados Unidos, se estima que 80% de los antibióticos vendidos se utilizan en animales, una cantidad considerable (Ventola, 2015).

En el Ecuador, se han realizado pocos estudios sobre la relación de los antibióticos en la ganadería y la salud humana. Los estudios realizados se enfocan en la detección de bacterias resistentes y la presencia de restos antibióticos en todos los ámbitos del sector ganadero. Entre los estudios más relevantes, se destaca la propuesta para el uso de un probiótico liofilizado para reducir el uso de antibióticos en el ganado vacuno (Meza, 2014).

En la actualidad, existe más énfasis en el estudio de resistencia antibiótica producida por consumo humano. Es importante analizar el impacto que otros factores tienen sobre la resistencia bacteriana. No se conoce con exactitud cómo éstos pueden influir en el desarrollo de resistencia bacteriana. Es posible que mucha de la información actual se encuentre sesgada a favor de la industria (Chang et al., 2015). Por ello, se requiere de investigadores objetivos que analicen esta problemática. Esta monografía pretende ahondar en esta problemática y analizar los usos que tienen los antibióticos en la industria ganadera, los riesgos que supone esto para la salud humana y examinar posibles alternativas para reducir el empleo de estos productos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Analizar el uso que tienen los antibióticos en la industria ganadera, las posibles consecuencias para la salud humana y las alternativas para su reducción.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analizar los diferentes usos que tienen los antibióticos en la industria ganadera.

Describir los principales antibióticos utilizados en la ganadería y los mecanismos de resistencia que presentan las bacterias ante los mismos.

Definir los riesgos que genera el uso de antibióticos en animales de ganadería industrial y a la salud humana.

Conocer la realidad del impacto que tiene el uso de antibióticos en la ganadería a nivel nacional.

4. DESARROLLO TEÓRICO

4.1 ANTIBIÓTICOS EN LA INDUSTRIA GANADERA

4.1.1 PRESENCIA EN LA INDUSTRIA

La aparición de antibióticos sirvió para tratar, no solo infecciones bacterianas en humanos, sino también en animales (Landers, Cohen, Wittum y Larson, 2012). Con ello, los productores ganaderos comenzaron a utilizarlos en la industria como el único tratamiento terapéutico para combatir estas enfermedades. El problema radica en que la producción de animales de consumo ya no ocurre en granjas, sino se encuentra a cargo de productores industriales corporativos (Haag, 2015). Al ser un proceso industrializado, los animales viven en condiciones estresantes que incrementan la posibilidad de que contraigan una infección y esta se transmita rápidamente. Adicionalmente, los productores observaron que, aparte del uso terapéutico, los antibióticos también servían para lograr un crecimiento más rápido de los animales (Hao et al., 2014).

En la actualidad, los antibióticos se usan en la industria ganadera principalmente para: promoción de crecimiento, prevención de enfermedades y tratamiento de infecciones (OMS, 2014). En el uso de antibióticos como profilácticos o factores de crecimiento, las dosis administradas a los animales son menores a las dosis terapéuticas y son utilizadas por mayores intervalos de tiempo. Esto resulta problemático ya que ayudan a promover el desarrollo de bacterias resistentes (ter Kuile et al., 2016). La facilidad con la cual se logra obtener estos productos antibacterianos demuestra la falta de regulación que existe, en cuanto al uso de antibióticos. Es posible comprarlos sin la necesidad de una prescripción veterinaria (Sneering, MacDonald, Key, McBride y Mathews, 2015).

4.1.2 USO TERAPÉUTICO

Los animales, al igual que los humanos, requieren de un tratamiento con antibióticos cuando se enfrentan a una infección bacteriana. Existen algunos beneficios de su uso terapéutico en la industria ganadera. Con los antibióticos, se logra curar infecciones bacterianas, lo que evitaría perjuicios económicos por pérdida de individuos (Hao et al., 2014).

En regiones como la Unión Europea (UE), el uso de antibióticos en la industria ganadera es regulado en cada país mediante una relación entre la masa total (mg) de los compuestos activos de los antibióticos frente a una unidad corregida de población previamente estandarizada (PCU por sus siglas en inglés) (Davies et al., 2017). Si la cantidad de mg/PCU es alta, esto demuestra que el país tiene un alto uso de antibióticos. Este método no es aplicado a nivel mundial, lo que dificulta el control en el uso de antibióticos.

Uno de los principales inconvenientes es que los tipos de antibióticos empleados en animales y en humanos son, en su mayoría, los mismos (OMS, 2014). La OMS mantiene una lista de antimicrobianos de importancia crítica para la salud humana denominados AIC (Figura 1). Los antibióticos clasificados como de máxima prioridad son las quinolonas, las polimixinas, los macrólidos y cetólidos, los glucopéptidos y las cefalosporinas de tercera, cuarta y quinta generación (OMS, 2016).

Clase de antimicrobiano		Criterio (Sí = ●)				
		C1	C2	P1	P2	P3
ANTIMICROBIANOS DE IMPORTANCIA CRÍTICA						
<i>MÁXIMA PRIORIDAD</i>						
Máxima prioridad	<i>Cefalosporinas (de tercera, cuarta y quinta generación)</i>	●	●	●	●	●
	<i>Glicopéptidos</i>	●	●	●	●	●
	<i>Macrólidos y cetótidós</i>	●	●	●	●	●
	<i>Polimixinas</i>	●	●	●	●	●
	<i>Quinolonas</i>	●	●	●	●	●
<i>GRAN PRIORIDAD</i>						
	<i>Aminoglucósidos</i>	●	●		●	●
	<i>Ansamicinas</i>	●	●	●	●	
	<i>Carbapenémicos y otros penémicos</i>	●	●	●	●	
	<i>Gliciliclinas</i>	●	●	●		
	<i>Lipopéptidos</i>	●	●	●		
	<i>Monobactámicos</i>	●	●	●		
	<i>Oxazolidinonas</i>	●	●	●		
	<i>Penicilinas (naturales, aminopenicilinas y antipseudomonales)</i>	●	●		●	●
	<i>Derivados del ácido fosfónico</i>	●	●	●	●	
	<i>Fármacos utilizados únicamente para tratar la tuberculosis u otras enfermedades micobacterianas</i>	●	●	●	●	
ANTIMICROBIANOS MUY IMPORTANTES						
Muy importantes	<i>Amidinopenicilinas</i>		●			
	<i>Anfenicoles</i>		●			
	<i>Cefalosporinas (de primera y segunda generación) y cefamicinas</i>		●			
	<i>Lincosamidas</i>		●			
	<i>Penicilinas (antiestafilocócicas)</i>		●			
	<i>Ácidos pseudomónicos</i>		●			
	<i>Riminoferazinas</i>	●				
	<i>Antibacterianos esteroideos</i>		●			
	<i>Estreptograminas</i>		●			
	<i>Sulfonamidas, inhibidores de la dihidrofolato-reductasa y combinaciones</i>		●			
	<i>Sulfonas</i>	●				
	<i>Tetraciclinas</i>	●				
					NA	

Figura 1. Lista de antimicrobianos de importancia médica. Modificado de la Quinta revisión de la Lista OMS de Antimicrobianos de Importancia Crítica para la Medicina Humana (OMS, 2016).

En un estudio realizado por De Briyne, Atkinson, Pokludová y Borriello (2014) se determinaron las indicaciones para la prescripción de antibióticos en ganado vacuno y porcino. En el ganado vacuno (Tabla 1), los antibióticos son empleados principalmente para tratar mastitis, infecciones respiratorias, diarrea, infecciones uterinas e infecciones que afecten la movilidad del individuo. Aunque se utilizan antibióticos como penicilinas y aminoglucósidos, los AIC son considerados como opciones terapéuticas para ambos tipos de ganado. Para el ganado vacuno, los AIC utilizados son las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, las quinolonas y las polimixinas (De Briyne et al., 2014).

Tabla 1. Enfermedades donde se prescriben antibióticos en ganado vacuno, el tipo de antibiótico y la frecuencia de su uso. Los antibióticos en negrillas son AIC. Modificado del artículo: Antibiotics used most commonly to treat animals in Europe (De Briyne et al., 2014).

Área terapéutica	Porcentaje mencionado	Porcentaje de antibióticos de importancia crítica (AIC) versus porcentaje de otros antibióticos	Frecuencia de uso de diferentes tipos de antibióticos
Mastitis	40%	AICs: 20% No AICs: 78%	Penicilinas 41% Cefalosporinas 1 y 2 generación 12% Cefalosporinas 3 y 4 generación 11% Aminoglucósidos 10% Macrólidos 6%
Infecciones respiratorias	22%	AICs: 45% No AICs: 55%	Macrólidos 27% Fenicoles 22% Tetraciclinas 19% (Fluoro) quinolonas 13%

			Penicilinas 7%
Diarrea	14%	AICs: 29% No AICs: 71%	Polimixinas 40% (Fluoro) quinolonas 20% Penicilinas 13% Aminoglucósidos 9% Cefalosporinas 3 y 4 generación 8%
Infecciones uterinas	8%	AICs: 21% No AICs: 79%	Penicilinas 37% Cefalosporinas 3 y 4 generación 18% Aminoglucósidos 16% Tetraciclinas 16% Cefalosporinas 1 y 2 generación 7%
Infecciones que afectan la movilidad	8%	AICs: 31% No AICs: 69%	Penicilinas 33% Tetraciclinas 24% Cefalosporinas 3 y 4 generación 22% Macrólidos 9% Aminoglucósidos 9%
Otro	16%	AICs: 13% No AICs: 87%	Penicilinas 60% Aminoglucósidos 12% Cefalosporinas 3 y 4 generación 8% Lincosamidas 7% Tetraciclinas 4%

En el mismo estudio, se determinó que existen tres condiciones principales donde los veterinarios prescriben antibióticos para el ganado porcino: infecciones respiratorias, infecciones causantes de diarrea como disentería y colibacilosis, infecciones con *Streptococcus suis* y el síndrome de disgalactia posparto (Tabla 2). La cantidad de AIC utilizados para estos animales es mayor, siendo la polimixinas, los macrólidos y las quinolonas las familias antibióticas más utilizadas (De Briyne et al., 2014).

4.1.3 USO PROFILÁCTICO

En 1989, se estimó que, en Estados Unidos, 31,9 millones de libras de antibióticos empleados en la industria ganadera eran únicamente para usos no terapéuticos en animales (Landers et al., 2012). En la actualidad, las cifras son mayores. En los Estados Unidos, el 80% de antibióticos vendidos son destinados a la ganadería (Ventola, 2015).

Uno de los usos no terapéuticos de los antibióticos, es su uso profiláctico, es decir, para prevenir la aparición y diseminación de enfermedades (OMG, 2014). Para ello, se administran dosis menores a las dosis terapéuticas (Liyanage y Pathmalal, 2017). Esto contribuye al problema de la resistencia bacteriana, creando una presión selectiva, donde solo bacterias resistentes lograrían sobrevivir.

A su vez, al encontrarse una gran cantidad de individuos en un mismo espacio, existe un mayor número de animales originando y diseminando bacterias resistentes (Marshall y Levy, 2011). Otro resultado adverso por el uso no terapéutico de antibióticos es la disbiosis, donde la flora bacteriana normal del cuerpo de los animales se ve afectada por los antibióticos. Esto puede producir un aumento de bacterias perjudiciales, al disminuir la cantidad de bacterias sensibles a los antibióticos y comensales (Chattopadhyay, 2014).

4.1.4 USO COMO PROMOTORES DE CRECIMIENTO

En 1940, hubo casos que evidenciaban un mayor crecimiento en animales utilizados para la industria ganadera, al añadir antibióticos como suplemento alimenticio (Hao et al., 2014). Desde esa época, se aprobó su uso como promotores de crecimiento (Figura 2). Los antibióticos utilizados para este propósito se denominan antibióticos promotores de crecimiento, que logran inhabilitar o exterminar el crecimiento bacteriano en dosis menores a las terapéuticas (González y Ángeles, 2017).

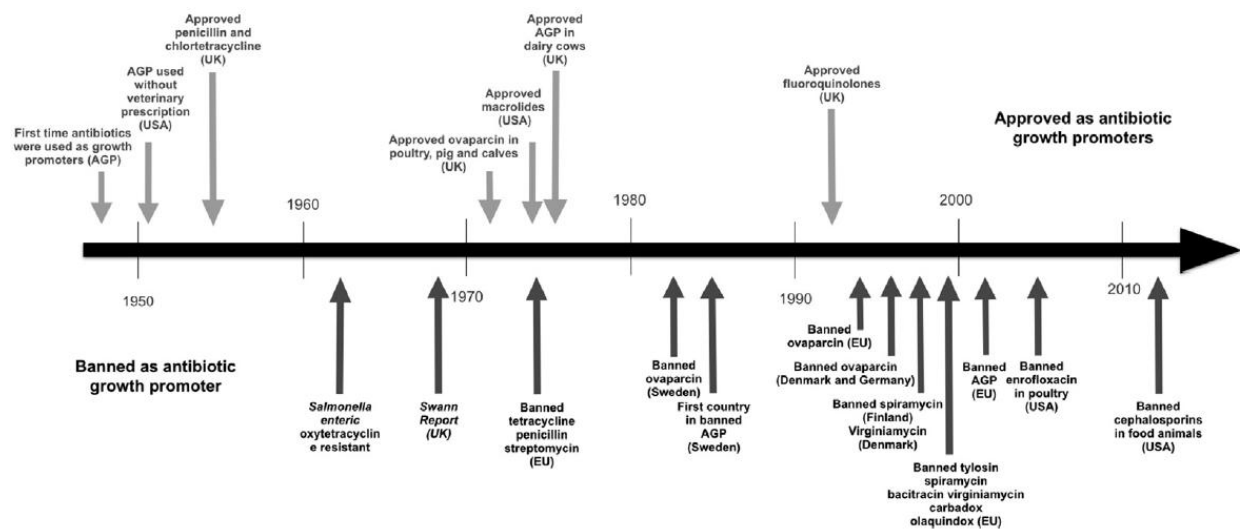


Figura 2. Línea de tiempo del uso de antibióticos como promotores de crecimiento. Encima de la línea se indican los antibióticos aprobados para su uso como factores de crecimiento, mientras que debajo de la línea se encuentran los antibióticos con prohibición para dicho uso. Modificado del artículo: Antibiotic and synthetic growth promoters in animal diets: Review of impact and analytical methods (González y Ángeles, 2017).

El aditivo antibiótico es ingerido oralmente mediante alimentos o agua, donde dicho compuesto disminuye la proliferación de bacterias patogénicas y evita su colonización (Angelakis, 2016). Sin la presencia de estos microorganismos, el sistema digestivo de los individuos tiene una mayor eficiencia al adquirir energía de los alimentos. Angelakis (2016) indica que los antibióticos utilizados principalmente como promotores de crecimiento son de las familias de macrólidos, tetraciclinas, glucopeptidos y penicilinas.

Los resultados del uso de antibióticos como promotores de crecimiento fueron positivos y esto motivó que se ignoraran las consecuencias negativas (Marshall y Levy, 2011). Al ser antibióticos, eliminan las bacterias gastrointestinales, lo que incrementa la cantidad de grasa utilizada por el cuerpo del animal. También, se ha observado una mayor absorción de aminoácidos en animales sin bacterias gastrointestinales (Milanov, Ljubojevic, Cabarkapa y Aleksic, 2016). Chattopadhyay (2014) indica que, con el uso de dosis bajas de antibióticos, los animales crecen 1-10% diariamente y requieren menos alimento, por lo que se reduce el costo de alimentación.

De acuerdo con individuos a favor de utilizar antibióticos, como promotores de crecimiento, al tener animales de mayor tamaño en menor tiempo, se podría suplir la alta demanda alimenticia de la población humana. Aparte de una mayor masa corporal, los antibióticos promotores de crecimiento pueden tener otros efectos en los animales (Tabla 3) (Hao et al., 2014).

Tabla 3. Efecto de los antibióticos en la reproducción, el crecimiento y la eficiencia de absorción de alimento ingerido por animales ganaderos. Existe un efecto visible al utilizar estos compuestos. La flecha hacia arriba indica crecimiento, mientras que la flecha hacia abajo indica decrecimiento. Modificado del artículo: Benefits and risks of antimicrobial use in food-producing animals (Hao et al., 2014).

Ejemplo Nro.	Referencia	Medicamento y animal	Parámetros de producción animal	Tasa de incremento o decrecimiento
1	Hardy (1999), Van Lunen (2003)	Antimicrobianos para crecimiento y engorde de cerdos	Digestión de energía	5.10%↑
			Digestión de nitrógeno	1.80%↑
			Digestión de fósforo	3.40%↑
2	Van Lunen (2003)	Antibióticos para cerdos	Utilización del alimento	7%↑
			Promedio aumento peso	3.3-8.8%↑
3	JETACAR (1999), Van Lunen (2003)	Antimicrobianos para cerdos jóvenes	Utilización alimento	4.60%↑
			Promedio aumento peso	6.80%↑
		Antimicrobianos para cerdos de engorde	Utilización alimento	1.70%↑
			Promedio aumento peso	1.90%↓
4	Cromwell (1999), Van Lunen (2003)	Antimicrobianos cerdos	Utilización del alimento	6.90%↑
5	IFAH-EuroP (2005)	Antimicrobiano alimento	Promedio aumento peso	4-5%↑
6	Cromwell (1999), Van Lunen (2003)	Antimicrobianos cerdos	Promedio aumento peso	16.40%↑
7	Nagaraja and Taylor (1987)	Salinomicina en cerdos	Promedio aumento peso	15.82%↑
8	He et al. (2011), Zhou et al. (2011)	Bacitracina, colistina flavomicina para tilapia	Promedio aumento peso	24.5~40.87%↑
9	Soma and Speer (1975)	Clortetraciclina cerdos	Tasa de concepción	4.10%↑
			Tasa de partos	5.80%↑
10	Lindemann and Kornegay (1989)	Ácido fólico cerdos	Peso en gestación	18%↑
11	Cromwell and Stahly (1985), Cromwell et al. (1984a,b), Lindemann et al. (1985)	Tiamulina, nosiheptile y salinomicina para cerdos	Espesor de grasa espaldar	9.7%↓
			Espesor grasa total	8%↓
			Área muscular ojo	9.80%↑
			Carne	4.40%↑

Aún con los beneficios de adicionar antibióticos, se plantearon medidas para controlar su uso. Suecia, en 1986, fue uno de los primeros países en prohibir el uso de antibióticos promotores de crecimiento (Casewell et al., 2003). Dinamarca, en 1998, seguida de la Unión Europea, en 2006, llegaron a la misma decisión (Lin, 2014). Dicho consenso tuvo opiniones a favor y en contra por parte de ciertas entidades. Existieron casos donde los animales sufrieron más enfermedades,

perdieron peso y presentaban mayor mortalidad, después de implementar la prohibición (Chattopadhyay, 2014). Con un incremento en enfermedades infecciosas en animales criados para ganadería, se requirió aumentar el uso de antibióticos terapéuticos. En Dinamarca, el número de antibióticos de uso terapéutico fue igual o mayor al número de antibióticos utilizados anteriormente (Hao et al., 2014). Dichos argumentos y un posible efecto económico son los justificativos para continuar el uso de antibióticos como promotores de crecimiento (Meek, Vyas y Piddock, 2015).

Sin embargo, se percibió que después de cierto tiempo los efectos negativos posteriores a la prohibición disminuyeron de manera evidente (Chattopadhyay, 2014). Los animales ya no presentaban altas tasas de enfermedad o mortalidad. Al no utilizar los promotores de crecimiento, se pudieron realizar mejorías a la industria ganadera. Entre ellas, se mejoró el sistema de vacunación, nutrición e higiene implementado para los animales (Meek et al., 2015).

A su vez, con la prohibición impuesta, existió una disminución de bacterias resistentes. Por ejemplo, la tasa de *Salmonella* sp. y *Campylobacter* sp. resistentes a fluoroquinolonas disminuyó en aves de corral (Hao et al., 2014). Junto con la prohibición efectuada, la Unión Europea comenzó a conformar un registro de antibióticos manejados, patógenos resistentes y más información relevante (Bartlett et al., 2013).

Aún si se manipularan antibióticos exclusivos para animales, que no son utilizados en humanos, pueden existir problemas de resistencia. Esto sucede, por ejemplo, con un tipo de glucopéptido denominado avoparcina. Este antibiótico tiene la estructura química similar a la vancomicina y es utilizado únicamente como aditivo alimenticio para promover el crecimiento en animales ganaderos, especialmente en ganado avícola (Hao et al., 2016). Desde 1993, se han encontrado cepas resistentes a la vancomicina, del género *Enterococcus*, en animales alimentados con avoparcina (Marshall y Levy, 2011; Chattopadhyay, 2014; Hao et al., 2016).

Es crucial registrar los casos de resistencia presentes en cada país, para conocer la situación nacional e internacional de resistencia bacteriana. Con la rigurosidad del control de calidad, en cuanto a la realización de pruebas para verificar la presencia de microorganismos en productos de la industria ganadera, se podría realizar con facilidad un registro bacteriológico.

4.2 RESISTENCIA BACTERIANA

4.2.1 TIPOS DE RESISTENCIA

Resistencia natural

Los genes de resistencia son los que confieren a las bacterias la capacidad de tolerar los efectos que producen los antibióticos. Las bacterias pueden presentar genes de resistencia de manera natural o intrínseca (Olaitan, Morand y Rolain, 2014). Bacterias que presenten resistencia natural tienen la capacidad innata para tolerar los efectos nocivos de uno o varios tipos de antibióticos. Esto lo logran mediante barreras naturales que evitan que el fármaco llegue al sitio blanco de acción o por la pérdida de dichos sitios blanco (Zurita, 2008).

Resistencia adquirida

En cambio, la resistencia adquirida sucede en bacterias previamente sensibles a ciertos antibacterianos. Existe un cambio a nivel genético del microorganismo debido a mutaciones cromosómicas o mediante mecanismos de transferencia de genes (Blair, Webber, Baylay, Ogbolu y Piddock, 2015). En la actualidad, la resistencia adquirida ocurre con mayor frecuencia a causa del uso masivo de los antibióticos (Zurita, 2008). Al utilizar recurrentemente los antibióticos, se crea una presión selectiva para que únicamente las bacterias resistentes a estos antibióticos puedan sobrevivir y reproducirse

4.2.2 MECANISMOS DE PROPAGACIÓN DE GENES DE RESISTENCIA

Las bacterias pueden adquirir resistencia mediante la transferencia de genes de resistencia. Se denomina resistencia transmisible y se da por los siguientes mecanismos: conjugación, transducción y transformación (Zurita, 2008).

La conjugación es la transferencia de material genético entre una bacteria donante y una bacteria receptora (Cabezón, Ripoll-Rozada, Peña, de la Cruz y Arechaga, 2015). Este evento no ocurre únicamente entre bacterias de la misma especie, sino también entre bacterias de diferentes especies o géneros (Exner et al., 2017). Por ello, enzimas de resistencia previamente encontradas en una especie de la familia Enterobacteriaceae han logrado establecerse en varias especies de la misma familia.

El material genético que es intercambiado en la conjugación se denomina plásmido (Zurita, 2008). Los plásmidos son fragmentos circulares y extracromosomales de ADN, presentes en las células bacterianas. Tienen la capacidad de replicarse independientemente del cromosoma bacteriano (Mathers, Peirano y Pitout, 2015; Mullany, Allan y Roberts, 2015). Se podrían considerar los elementos móviles que más suscitan la transferencia de genes resistentes. Los genes resistentes, presentes en plásmidos, han logrado una dispersión más acelerada, siendo cruciales para la resistencia global (Mathers et al., 2015).

Christie (2016), en su artículo acerca de la transferencia horizontal de genes, señala que previamente la comunidad científica identificaba plásmidos de resistencia únicamente en la familia Enterobacteriaceae. Después de 1974, fueron detectados en ciertas especies de bacterias Gram positivas. Aunque resultan útiles para las bacterias, los plásmidos usualmente presentan un costo biológico para la bacteria que los contenga. Este costo se determina por una menor aptitud del individuo con resistencia. Sin embargo, el estudio realizado por Santos-López et al. (2017) demuestra que bacterias como *Clostridium difficile* atraviesan por una compensación evolutiva que reduce dicho costo. De acuerdo a los autores, este hecho es crucial para entender cómo se distribuyen los plásmidos bacterianos, en la actualidad.

Zurita (2008) indica que en la transducción una bacteria obtiene material genético de otra por medio de un bacteriófago que se replica dentro de la célula bacteriana. La reproducción del bacteriófago puede provocar la muerte de la bacteria o puede provocar la incorporación del material genético foráneo en el genoma de la misma (Zurita, 2008). Sin embargo, las bacterias podrían desarrollar resistencia a los mismos mediante mutaciones, por lo que este mecanismo no es el más común para la transferencia de genes entre bacterias (Martini, 2016).

La transformación bacteriana es un proceso ADN perteneciente a una bacteria lisada ingresa a una bacteria viva y se adjunta a su genoma (Mayo, 2014). Dicho material genético incorporado se denomina transposón (Zurita, 2008). Estas secuencias de ADN son aptas para desplazarse, copiarse e introducirse en el genoma, siendo divididas en dos clases: clase I (retrotransposones) y clase II (transposones) (Patterson, 2016). Los transposones tienen una gran capacidad para fomentar cambios genéticos. Faino et al. (2016) manifiestan que los elementos transponibles efectúan cambios genéticos al realizar arreglos o cortes del ADN. En un inicio, se pensaba que estos segmentos solo se movilizaban ingresando en plásmidos. Después de algunas investigaciones, se demostró que algunos transposones se trasladaban sin la necesidad de los plásmidos (Christie, 2016).

4.3 CLASIFICACIÓN DE ANTIBIÓTICOS MÁS UTILIZADOS EN LA GANADERÍA DE IMPORTANCIA CLÍNICA Y SUS MECANISMOS DE RESISTENCIA

Existen varias formas de clasificar a los antibióticos, por ejemplo: según su espectro de acción, según la farmacocinética y farmacodinamia o según su mecanismo de acción. El último tipo de clasificación es el más comúnmente utilizado y del cual se expondrá más adelante. En este, los antibióticos se clasifican en familias que poseen el mismo mecanismo de acción y actúan sobre el mismo organelo (Seija y Vignoli, 2008). Los antibióticos clínicos utilizados en la ganadería son:

4.3.1 BETALACTÁMICOS

La penicilina fue el primer antibiótico descubierto, pertenece al grupo de los betalactámicos. Después del descubrimiento de Fleming, varios científicos y varias organizaciones intentaron aislar y purificar la penicilina, para transformarla en un medicamento aprovechable (American Chemical Society, 2015). A partir de este antibiótico, los científicos también lograron desarrollar diversos compuestos que también tenían una acción similar. Por ello, los betalactámicos son la familia más numerosa y conocida de antibióticos (Walsh, 2003).

Su acción ocurre mediante la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana (Kong, Schneper y Mathee, 2010). Se determinó que esto sucedía por la unión de estos antibióticos con las proteínas de unión a penicilinas, que participan en la síntesis de la nueva pared bacteriana. Sin embargo, el estudio realizado por Cho, Uehara y Bernhardt (2014) determinó que también crean una falla en toda la maquinaria productora de la pared bacteriana. Otra característica de estos antibióticos es que su eficacia depende del tiempo. Requieren prolongadas cantidades de tiempo lograr inhibir a las bacterias (Noda, Vidal, Vidal y Hernández, 2011).

Dentro de los betalactámicos, encontramos cuatro subclases: penicilinas, monobactámicos, carbapenemes y cefalosporinas (Seija y Vignoli, 2008). Todos estos compuestos poseen un anillo betalactámico, que posee una estructura similar a un pentapéptido utilizado por las proteínas de unión a penicilinas (Drawz y Bonomo, 2010).

Cuando comenzaron a reportarse casos de resistencia hacia los betalactámicos, se intentaron buscar soluciones a la resistencia. Se encontraron compuestos que, al asociarse con los betalactámicos, restauran en cierto nivel la acción de dichos antibióticos. Actualmente, existen tres compuestos comerciales que se conocen como inhibidores: sulbactam, tazobactam y ácido clavulánico (Barcelona, Marin y Stambouljian, 2008). Estos tres compuestos son altamente eficientes al actuar contra enzimas de resistencia para betalactámicos (betalactamasas) denominadas CTX-M. Sin embargo, resultan menos eficaces con betalactamasas de otros tipos (Drawz y Bonomo, 2010).

4.3.2 RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS

Existen cuatro mecanismos principales por los cuales las bacterias son resistentes a los betalactámicos: producción de enzimas betalactamasas, alteraciones en la composición de la pared celular, restricciones en la permeabilidad de la membrana celular externa y el fenómeno de tolerancia, donde el antibiótico tiene únicamente una acción bacteriostática (Zurita, 2008).

Producción de enzimas betalactamasas

La producción de betalactamasas es el mecanismo utilizado más frecuentemente por las bacterias. Estas enzimas tienen gran facilidad para mutar, por lo que, en la actualidad se conocen diversas variantes (Zurita, 2012). Existen cuatro tipos principales de betalactamasas: betalactamasas de espectro ampliado, betalactamasas de espectro extendido, betalactamasas tipo AmpC, metalobetalactamasas y betalactamasas de tipo OXA (Zurita, 2012).

Las betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) son inhibidas por el ácido clavulánico y son mediadas por plásmidos. Enzimas de tipo BLEA incluyen SHV-1, TEM-1 y TEM-2 (Zurita, 2008).

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas que pueden destruir penicilinas, cefalosporinas y grupos asociados. Pueden ser inhabilitadas con el uso de tazobactam, sulbactam o ácido clavulánico (Shaikh et al., 2014). Las bacterias presentan BLEE cuando existen mutaciones puntuales en los genes codificantes de enzimas como SHV-1, TEM-1 y TEM-2 (enzimas BLEA). Estos genes se encuentran en elementos móviles como transposones y plásmidos, los cuales pueden tener genes de resistencia para otro grupo de antibióticos como los aminoglucósidos (Zurita, 2008).

Las betalactamasas de tipo AmpC pueden ser o no inducidas mediante la presencia de betalactámicos. Cuando estos compuestos están presentes en la célula, rompen la pared celular, lo que altera al gen regulador AmpR. Al alterarlo, el gen ya no regula a AmpC, permitiendo su expresión e induciendo una sobreproducción de betalactamasas AmpC (Zurita, 2012). Estas enzimas pueden

ser mediadas por plásmidos, con los cuales pueden ser resistentes a cefamicinas, cefalosporinas, combinaciones de betalactámicos con inhibidores y a penicilinas (Zurita, 2008).

Las metalobetalactamasas son enzimas que necesitan de cationes como zinc para su activación (Zurita, 2008). Yauri, Alcocer, Zurita y Rodríguez-Riglos (2010) indican que estas enzimas tienen la capacidad para volver inoperativas a todos los antibióticos de tipo betalactámicos, inclusive a los carbapenemes. Son mediados por elementos móviles como transposones y plásmidos (Yauri et al., 2010).

Los carbapenemes, debido a la baja resistencia que presentan las bacterias a los mismos, fueron los antibióticos utilizados como método alternativo al aparecer resistencia contra los otros betalactámicos (Iñiguez et al., 2012). La resistencia a carbapenemes por la acción de las enzimas carbapenemasas se ha incrementado debido a la aparición y dispersión de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC) (Zurita et al., 2013). De acuerdo a Arnold et al. (2011) las enzimas carbapenemasas no son el único mecanismo de resistencia para carbapenemes, pero son notorios ya que no suelen aparecer en pruebas de resistencia y son de rápida transferencia. La primera enzima carbapenemasa fue descubierta en *Klebsiella pneumoniae*, siendo codificada por el gen *bla_{KPC}*. Este gen se encuentra en un transposón, por lo que puede diseminarse con facilidad (Arnold et al., 2011). Este elemento genético está asociado a resistencia para otras familias de antibióticos como fluoroquinolonas y aminoglucósidos (Pérez y Van Duin, 2013).

Las betalactamasas de tipo OXA, encontradas por primera vez en *P. aeruginosa*, logran inactivar la oxacilina y la cloracilina. A su vez, pueden presentar una leve resistencia frente a penicilinas (Zurita, 2008).

Alteraciones en la pared celular bacteriana

Compuestos como las proteínas fijadoras de penicilina (PFP) se encuentran en la pared celular y pueden estar sujetos a cambios por mutaciones para evitar la unión del agente betalactámico a la pared (Zurita, 2008).

Restricciones en la permeabilidad de la membrana celular externa

La permeabilidad de la membrana está sujeta a la acción de proteínas transmembranales, las cuales actúan como bombas. Este tipo de resistencia ocurre cuando estas bombas de eflujo remueven a los antibióticos de la membrana, aún en contra del gradiente de concentración de la misma (Walsh, 2003). Como los betalactámicos deben unirse a las proteínas fijadoras de penicilina para actuar sobre la célula bacteriana, las bombas de eflujo evitan que los antibióticos lleguen a las mismas (Zurita, 2008).

Resistencia a inhibidores de betalactamasas

También existe la resistencia hacia los inhibidores de betalactamasas. Poco después de comercializar la combinación de ciertos betalactámicos con las sustancias inhibidoras, se encontraron fenotipos resistentes. Ciertas bacterias poseen resistencia natural o intrínseca a los inhibidores, debido a la producción de betalactamasas de origen cromosomal (Zurita, 2008). También sucede por la presencia de enzimas resistentes a los inhibidores o una hiperproducción de enzimas. Con estudios posteriores, se determinó que ciertos cambios en la secuencia de aminoácidos de las enzimas permitían que las mismas sean resistentes a las sustancias inhibidoras de betalactamasas (Drawz y Bonomo, 2010).

4.3.3 AMINOGLUCÓSIDOS

La estreptomina, el primer aminoglucósido descubierto, fue extraída de *Streptomyces griseus* en 1943. Este medicamento fue el primer agente efectivo para tratar la tuberculosis (Kudo y Eguchi, 2016). Los aminoglucósidos actúan sobre la región de aniones denominada 16S ARN en la subunidad 30S del ribosoma bacteriano donde se encuentra el sitio de unión con el ARNt, lo que evita la unión con el mismo. Esto provoca la muerte de las bacterias. Con ello, se altera la lectura de los codones y éstos no pueden ser traducidos a proteínas (Seija y Vignoli, 2008).

Estos antibióticos tienen efectos tóxicos para los seres vivos. Sin embargo, debido a su bajo costo, son utilizados frecuentemente en el ámbito veterinario y clínico (Farouk, Azzazy y Niessen, 2015). En estudios recientes, se determinó que pueden destruir a las células sensoriales presentes en el oído interno. Uno de los grupos humanos que resulta más afectado son los neonatos tratados en hospitales (Oregon Health and Science Institute, 2015).

4.3.4 RESISTENCIA A AMINOGLUCÓSIDOS

Al igual que con los betalactámicos, la resistencia a los aminoglucósidos ocurre principalmente por la producción de enzimas inhibitoras. En el caso de la resistencia contra aminoglucósidos, estas enzimas son de tipo fosfotransferasas, nucleotidiltransferasas y acetiltransferasas (Nordmann, Jayol, Dobias y Poirel, 2017). Estas enzimas evitan el ingreso de los aminoglucósidos a la célula bacteriana ya que intervienen en el transporte de los mismos a través de la membrana citoplasmática (Zurita, 2008).

A su vez, existen métodos que confieren resistencia a las bacterias, frente a esta clase de antibióticos. Estos mecanismos son el decrecimiento en la permeabilidad de la célula bacteriana y modificaciones en el sitio blanco de la unidad 30S del ribosoma, lo que evita la unión del antibiótico a este organelo (Doi, Wachino y Arakawa, 2016).

4.3.5 GLUCOPÉPTIDOS

El primer glucopéptido descubierto fue la vancomicina en 1950. Actualmente, se usa para tratar infecciones producidas por bacterias Gram positivas resistentes (Butler, Hansford, Blaskovich, Halai y Cooper, 2014). Yim, Thaker, Kotve y Wright (2014) indican que, en la actualidad, se utilizan tres diferentes glucopéptidos en el ámbito clínico: vancomicina, teicoplanina y telavancina. Los glucopéptidos se caracterizan por tener un hexapéptido en su estructura. Según la posición del grupo terminal del hexapéptido, se los clasifica en cinco subclases (Santos-Beneit, Ordóñez-Robles y Martín, 2017).

Estos antibióticos logran inhibir la formación de la pared celular bacteriana, al evitar que se sintetice uno de sus componentes: el peptidoglicano (National Cancer Institute, 2010). El antibiótico se difunde a través de la pared bacteriana y mata a la célula. El glucopéptido se une a la parte terminal N-acil-D-Ala-D-Ala del peptidoglicano y su precursor el lípido II (Yim et al., 2014). También interviene alterando la síntesis de ARN. Al actuar de diferentes maneras en la célula bacteriana, es complicado que aparezca resistencia a este tipo de antibióticos (Seija y Vignoli, 2008). Sin embargo, se han reportado casos de bacterias resistentes a glucopéptidos.

4.3.6 RESISTENCIA A GLUCOPÉPTIDOS

La resistencia a los glucopéptidos fue detectada desde 1986 (Depardieu y Courvalin, 2017), después de más de treinta años de su descubrimiento. Santos-Beneit et al. (2017) indican que este fenómeno de resistencia ocurrió más lentamente en glucopéptidos que para otros antibióticos, debido al mecanismo de acción particular de los glucopéptidos. La resistencia ante glucopéptidos puede ser intrínseca en bacterias como *Lactobacillus* sp. (Zurita, 2008) o adquirida en *Enterococcus* sp (Depardieu y Courvalin, 2017). Ciertas cepas pueden ser resistentes únicamente a vancomicina, el primer glucopéptido creado (Depardieu y Courvalin, 2017). Alteraciones en la pared celular bacteriana y la producción de proteínas anormales son los dos mecanismos principales para la resistencia a glucopéptidos (Zurita, 2008).

Las alteraciones en la pared celular bacteriana ocurren al existir una sustitución del sitio donde actúan los glucopéptidos. Estos antibióticos actúan al unirse a una D-alanina que forma parte de la estructura de los precursores del peptidoglicano. Cuando existe una sustitución de D-alanina por D-serina, los glucopéptidos no actúan de manera correcta ya que no reconocen a la D-serina como sitio de unión (Rice, 2012). Algunos individuos de la especie *S. aureus* poseen paredes más gruesas y grupos químicos que se unen a los glucósidos y no les permiten unirse a los compuestos blanco (Santos-Beneit et al., 2017).

La producción de proteínas anormales en la pared es un mecanismo exclusivo de la vancomicina ya que la aparición de proteínas anormales ocurre de manera inducida con la presencia de este antibiótico (Zurita, 2008).

4.3.7 MACRÓLIDOS

El primer macrólido encontrado fue la eritromicina, en 1949. Desde su hallazgo, la eritromicina, mediante la modificación de su composición química, ha sido la base para la creación de esta clase de antibióticos (Seiple et al., 2016). La función antibiótica de los macrólidos sucede mediante la inhibición de la síntesis de proteínas, lo que impide que la bacteria pueda continuar su desarrollo. Estos antibióticos se acoplan al ribosoma, específicamente en la sección donde se forman los polipéptidos (Kannan et al., 2014). Debido a su función, los macrólidos han sido considerados como antibióticos seguros y cruciales. Tienen la capacidad de curar enfermedades bacterianas como neumonía y gonorrea (Seiple et al., 2016). Sin embargo, Cheng et al. (2015) determinaron que ciertos tipos de macrólidos presentan secuelas negativas concernientes al sistema circulatorio. Estos efectos incluyen arritmia cardíaca e inclusive la muerte súbita cardíaca.

4.3.8 RESISTENCIA A MACRÓLIDOS

Existen tres mecanismos principales para la resistencia a macrólidos. La primera es la alteración del 23S ARNr de la subunidad 30S ribosomal (Walsh, 2003). Se estableció que genes *erm* son los principales causantes de esta resistencia, al codificar enzimas que producen una metilación en el ribosoma (Fyfe, Grossman, Kerstein y Sutcliffe, 2016). Con una metilación ribosomal, la unión del antibiótico al ribosoma no ocurre adecuadamente, permitiendo la supervivencia de la bacteria. En 2014 el estudio efectuado por Sothiselvam et al. determinó que estos genes de resistencia pueden ser activados por la presencia de macrólidos en la célula. Esto indica que el propio uso de antibióticos puede inducir a la resistencia bacteriana.

El segundo mecanismo es la disminución de la permeabilidad de la pared celular bacteriana, con el ingreso del antibiótico. Aún con este mecanismo, puede

existir un efecto bajo a moderado en la actividad de los macrólidos frente a la bacteria (Zurita, 2008). Por ello, este mecanismo es considerado como de importancia clínica (Walsh, 2003).

El tercer mecanismo es la hidrólisis de los macrólidos mediante la enzima eritromicina estearasa, presentes en ciertas enterobacterias (Zurita, 2008).

Ciertas bacterias, de importancia clínica, presentan resistencia a esta clase de antibióticos. Por ejemplo, *Mycoplasma genitalium* es resistente gracias a mutaciones ubicadas en la región V del ARN ribosomal (Bjornelius, Magnusson y Jensen, 2017). También ciertas cepas de *Streptococcus pneumoniae* pueden exhibir resistencia frente a macrólidos, con un incremento de casos del 18% al 35% (Cilloniz et al., 2015). El aumento de casos de resistencia de estas bacterias indica el riesgo en el que se encuentran los seres humanos con la crisis de resistencia bacteriana.

4.3.9 QUINOLONAS

El ácido nalidíxico, descubierto en 1962, fue el primer integrante de la familia de las quinolonas (Zhang et al., 2017). Después de varios años, se realizaron varios intentos para mejorar la efectividad de estos fármacos. Se optimizó su composición química, al introducir sustancias como flúor. Por ello, también son conocidas como fluoroquinolonas. A partir de su diversificación, se formaron cuatro generaciones de estos antibióticos. Con el mejoramiento de las quinolonas, desde el inicio de la década de 1980, son los medicamentos más utilizados para combatir infecciones provocadas por bacterias Gram negativas y Gram positivas (Aldred, Kerns y Osteroff, 2014). Aun así, Seija y Vignoli (2008) indican que poseen efectos secundarios negativos para el ser humano, como vómito, náuseas y dolor abdominal.

Las quinolonas actúan sobre la enzima topoisomerasa IV y la enzima ADN girasa. Forman una unión con estas enzimas en el estadio de clivaje del ADN, lo que evita que se replique el ADN (Cheng et al., 2013). Es un método importante ya que produce una interrupción en el desarrollo y crecimiento de la bacteria.

4.3.10 RESISTENCIA A QUINOLONAS

Las bacterias han desarrollado varios métodos de resistencia a quinolonas (Redgrave, Sutton, Webber y Piddock, 2014). Los cuatro mecanismos de resistencia son: mutaciones cromosómicas, modificaciones en el ingreso del antibiótico por medio de porinas, modificaciones en los sitios de unión de la membrana citoplasmática y por bombas de eflujo que expulsan dichos antibióticos (Zurita, 2008).

El mecanismo de resistencia más frecuente es el de mutaciones genómicas. Ciertas modificaciones, en genes que codifican para la topoisomerasa IV y la girasa, producen una ineffectividad en la acción de las quinolonas. Mutaciones en una sola enzima logran ocasionar resistencia, mientras que mutaciones en ambas enzimas producen niveles mayores de resistencia (Aldred et al., 2014). Hopper y Jacoby (2015) confirman que cambios puntuales de los grupos amino terminales, en la secuencia de GyrA y ParC, generan resistencia.

En su mayoría, los genes de resistencia a quinolonas se encuentran en plásmidos, siendo denominados genes de resistencia a quinolonas mediados por plásmidos (PMQR por sus siglas en inglés) (Redgrave et al., 2014). Existen tres mecanismos principales de PMQR. El primero son los genes *qnr*, que transfieren resistencia, el segundo es la modificación de la estructura de quinolonas por una acetiltransferasa y el último es la presencia de bombas de eflujo producidas por la presencia de plásmidos (Jacoby, Strahilevitz y Hooper, 2014).

4.3.11 POLIMIXINAS

Las polimixinas fueron extraídas del microorganismo Gram positivo *Paenibacillus polymyxa*, en 1947 (Srinivas y Rivard, 2017). La polimixina B y la polimixina E (también llamada colistina), los dos compuestos de tipo comerciales en este grupo, se dejaron de utilizar en 1970 debido a sus efectos nocivos de nefrotoxicidad y neurotoxicidad en pacientes tratados con estos antibióticos (Dai et al., 2018). Sin embargo, con el incremento de bacterias multirresistentes, las polimixinas son una de las últimas alternativas eficaces y disponibles frente a estos

patógenos (Nordmann, Jayol y Poirel, 2016; Srinivas y Rivard, 2017; Dai et al., 2018).

Las polimixinas son antibióticos lipopeptídicos que interrumpen la composición estructural de la membrana bacteriana debido a interacciones hidrofóbicas y electrostáticas (Srinivas y Rivard, 2017). Srinivas y Rivard (2017) indican que las polimixinas se unen a los lipopolisacáridos (LPS) de la membrana externa de las bacterias Gram negativas. Por una diferencia de cargas, sucede un desbalance en la membrana externa, lo que permite un mayor ingreso de polimixinas a la célula bacteriana.

4.3.12 RESISTENCIA A POLIMIXINAS

Existen ciertos microorganismos, como *Proteus* sp., *Morganella morganii* y *Serratia* sp., que posee resistencia natural hacia las polimixinas (Srinivas y Rivard, 2017). El principal mecanismo de resistencia a polimixinas ocurre por una modificación de los LPS mediados a nivel cromosomal. Se adicionan moléculas catiónicas, como la fosfoetanolamina y la 4-amino-L-arabinosa, con el fin de interrumpir la unión del antibiótico a la membrana externa bacteriana (Nordmann et al., 2016; Srinivas y Rivard, 2017).

La resistencia adquirida a las polimixinas es mediada por plásmidos. Los cambios estructurales de los LPS pueden suceder por la adquisición de plásmidos que contienen el gen *mcr-1*, el cual codifica para la enzima fosfoetanolamina transferasa (Nordmann et al., 2016). Esta enzima agrega la fosfoetanolamina a la estructura de los LPS para evitar la acción de estos antibióticos.

4.4 RIESGOS DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN LA GANADERÍA PARA LA SALUD HUMANA

El mayor riesgo del uso de antibióticos en la ganadería, para los seres humanos, es la creación de un ambiente que promueve la aparición de bacterias resistentes (Durso y Cook, 2014; ter Kuile et al., 2016; Milanov, et al., 2016).

Existen varios mecanismos por los que bacterias resistentes pueden llegar a los seres humanos desde la ganadería (Figura 3).

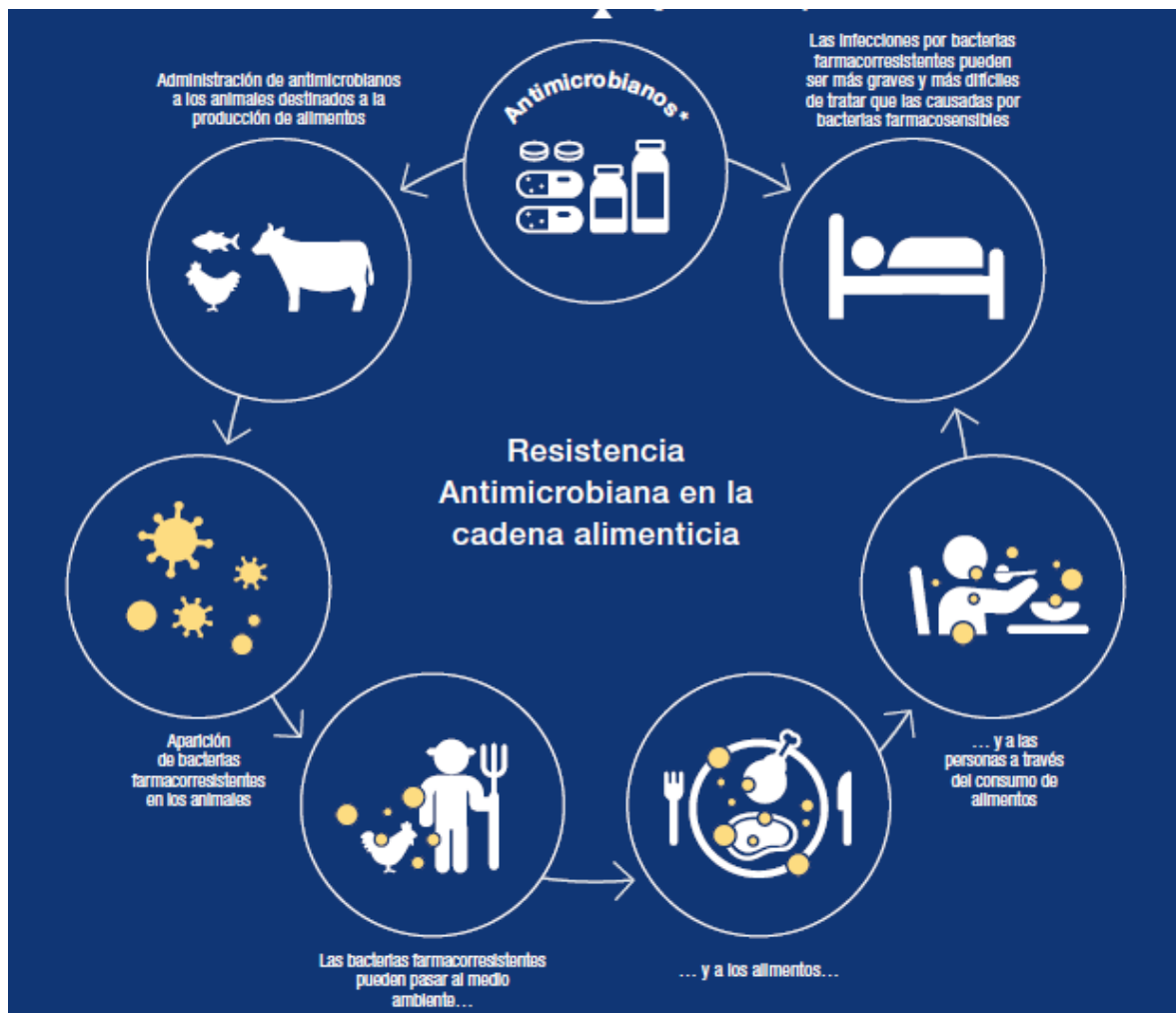


Figura 3. Rutas de transmisión de bacterias resistentes provenientes de la ganadería. Representación de ciertas rutas por las que bacterias resistentes originadas en la industria ganadera entran en contacto con los seres humanos. Modificado de la Quinta revisión de la Lista OMS de Antimicrobianos de Importancia Crítica para la Medicina Humana (OMS, 2016).

El estiércol producido por los desechos de los animales destinados a la producción de alimentos es una de las principales rutas por las que bacterias y genes de resistencia ingresan en el ambiente, por medio de agua y suelo.

Otro riesgo es que los residuos de antibióticos son excretados en heces, orina o en los productos ganaderos, los cuales entran en contacto con los seres humanos comensales. A continuación, se discutirán riesgos específicos para la salud humana.

4.4.1 TRANSMISIÓN DE BACTERIAS RESISTENTES POR CONTACTO DIRECTO

Con la aplicación rutinaria de antibióticos en el medio ganadero, existe un alto riesgo para la selección de bacterias resistentes a estos compuestos (Landers et al., 2012; Nadimpalli et al., 2014). Estos microorganismos logran llegar, de diversas maneras, hacia el ser humano. Uno de estos mecanismos es el contacto directo con animales de la industria ganadera (ter Kuile et al., 2016). Personas responsables de la alimentación, cuidado y limpieza de estos animales y los encargados de procesar los productos provenientes de esta industria están constantemente en contacto con estos animales.

Se han realizado estudios que comprueban que, bacterias resistentes a antibióticos, se encuentran presentes en cuidadores o personas en contacto cercano con animales ganaderos (Yen et al., 2016). En la mayoría de casos, el resultado de esta interacción resulta negativa para la salud humana. Gente en contacto con estos animales han demostrado ser portadores de bacterias como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. La bacteria se suele encontrar en las fosas nasales de las personas portadoras (Nadimpalli et al., 2014; Yen et al., 2016). Este fenómeno puede ser más común de lo que se cree comúnmente. Estudios realizados sobre una cepa de *S. aureus* (CC398), manifiestan que han ocurrido más casos de transmisión de bacterias presentes en animales de ganadería hacia humanos, que de humanos a estos animales (Woolhouse et al., 2015). El riesgo que exhibe el uso de antibióticos y la posterior presencia de bacterias resistentes en el ámbito ganadero podría resultar mayor al esperado.

Nadimpalli et al. (2014) señalan que la mayoría de información, sobre el paso de bacterias resistentes a humanos por contacto directo, concierne a *S. aureus*. Esto se debe a la importancia clínica que representa. Por ello, es importante realizar

estudios sobre otras bacterias encontradas en animales de ganadería y de riesgo para la salud humana como *Campylobacter* sp., *Salmonella* sp, *Escherichia coli*, entre otros.

En 2016, en Ecuador se detectó la primera cepa de *E. coli* con el gen *mcr-1*, para la resistencia ante polimixinas (Ortega-Paredes, Barba y Zurita, 2016). El paciente confirmó tener contacto directo con áreas de producción ganadera donde se utilizaban polimixinas, lo que explicaría su contaminación con dicha bacteria.

4.4.2 CONTAMINACIÓN POR MEDIO DE ALIMENTOS PROVENIENTES DEL SECTOR GANADERO

Alimentos provenientes de la industria ganadera pueden causar daño a los seres humanos. Varios estudios realizados demuestran que se pueden transmitir infecciones gastrointestinales, al ingerir alimentos de origen ganadero por bacterias presentes en dicho medio (Chang et al., 2015). Boonyasiri et al. (2014) indican que bacterias como *Campylobacter* sp., *Salmonella* sp., *E. coli* y *Arcobacter* sp. han sido detectadas en productos alimenticios provenientes de la ganadería. A su vez, advierten acerca de la posibilidad de que personas infectadas por estos alimentos puedan ser contagiosas para otros individuos.

Algunos de los patógenos, presentes en alimentos, pueden ser resistentes a antibióticos, lo que presenta un conflicto mayor para la salud humana. Estas bacterias podrían traspasar sus genes resistentes a otras bacterias presentes en la flora intestinal humana o podrían competir con bacterias previamente establecidas en el mismo. De esta manera, la presencia de bacterias en el cuerpo humano resultaría en una infección difícil de tratar.

Otro riesgo, al utilizar antibióticos en la ganadería, es la contaminación de productos alimenticios con residuos de antibióticos. La Unión Europea establece un límite máximo de residuos antibióticos que pueden estar presentes en los productos alimenticios (Yamaguchi et al., 2015). Sin embargo, cuando la cantidad sobrepasa el límite establecido, puede resultar peligrosa para los consumidores.

La presencia de residuos antibióticos, en productos de origen ganadero, suele pasar desapercibida por los consumidores. Esto presenta un inconveniente de gran magnitud ya que, al consumir productos con antibióticos, las personas pueden sufrir alteraciones de la flora intestinal, reacciones de hipersensibilidad, nefropatía y hepatotoxicidad (Villa, Vintimilla, López, Andrade y Narváez, 2017). Los antibióticos pueden ser encontrados en productos como huevos (Yamaguchi et al., 2017), productos cárnicos de ganado porcino, vacuno y avícola (Yamaguchi et al., 2015) y leche (Reyes, 2017). Con el contacto o consumo de estos productos, las personas se arriesgan a ingerir bajas cantidades de antibióticos. Esto puede inducir la formación de bacterias resistentes, dañinas para el bienestar de los humanos.

4.4.3 CONTAMINACIÓN DE SUELO POR EL USO DE ANTIBIÓTICOS

Los productos consumibles, provenientes de la ganadería, no son la única fuente de posible contaminación para las personas. Los agentes antimicrobianos destinados para la industria ganadera, en ocasiones, llegan al suelo y al agua presentes en este ambiente. Ambos, agua y suelo son dispensados hacia hábitats terrestres y acuáticos. Los residuos contaminantes de la actividad ganadera afectan la actividad microbiana, la composición de comunidades y a varios organismos presentes en dichos hábitats (Zhou et al., 2013). Thanner et al. (2016) confirman que no todos los antibióticos, ingeridos por los animales de ganadería, son transformados en componentes inactivos. Muchos de ellos mantienen su mecanismo de acción, aun al encontrarse en los desechos de los animales. Con ello, las bacterias que sean expuestas a estos remanentes de antibióticos sufrirán una presión selectiva, con la cual podría incrementar la población de bacterias resistentes.

Bacterias resistentes presentes en los animales criados en la industria ganadera son desechadas en el estiércol de los mismos. Cuando existe un manejo inadecuado de dichos desechos, se crea cierto riesgo para los seres humanos. Esto ocurre cuando el estiércol es implementado como abono, donde bacterias resistentes provenientes del ámbito ganadero alcanzan el suelo y el agua, alterando la composición microbiana de estos medios (Landers et al., 2012).

En el suelo, existe una gran variedad de microorganismos que compiten entre sí, por lo que existe una alta producción de antibióticos. Por ello, este hábitat es considerado como un reservorio para la resistencia bacteriana (Woolhouse et al., 2015). Con la aplicación de desechos animales en el suelo, en considerables ocasiones, se incrementa la cantidad de genes de resistencia y de bacterias resistentes en el suelo (Udikovic-Kolic, Wichmann, Broderick y Handelsman, 2014). Esto también se aplica para el ganado de pastoreo, donde las heces y sus constituyentes permanecen en el suelo por largos períodos de tiempo.

Al llegar al suelo, sucede un intercambio de genes entre bacterias patogénicas y ambientales (Woolhouse et al., 2015), lo que crea más bacterias resistentes y mayor competencia entre ellas. Los humanos pueden exponerse a estas bacterias por alimentos contaminados, no solo de origen ganadero sino también por productos agrícolas fertilizados con heces. Pruden et al. (2013) sugieren varios métodos para el manejo de desechos de animales. Entre ellos, se plantean estrategias que son factibles de aplicar como la contención del estiércol en estructuras para evitar la contaminación de suelo.

4.4.4 CONTAMINACIÓN DE AGUA POR EL USO DE ANTIBIÓTICOS

De la misma manera que el suelo, el agua manejada en la ganadería puede verse contaminada. Bacterias resistentes y/o restos de antibióticos pueden alcanzar aguas subterráneas y desplazarse hasta llegar en contacto con los seres humanos y poner en riesgo su salud (Udikov-Kolic et al., 2014). Wellington et al. (2013) explican que este proceso ocurre por el sistema de alcantarillado. Los antibióticos pueden degradarse en compuestos inocuos para los humanos o pueden mantener su composición química y permanecer en aguas residuales o trasladarse a los ríos. Las bacterias resistentes también tienen la capacidad de trasladarse en el agua y llegar a todo tipo de ambientes acuáticos. La mayoría de personas del mundo no tienen acceso a agua potable (Pandey, Kass, Soupir, Biswas y Singh, 2014), por lo que la presencia de patógenos resistentes constituye un gran riesgo para la mayoría de la población humana.

Cuando se emplean las aguas residuales para la irrigación del suelo ganadero, los antibióticos retornan a este medio, provocando nuevamente una presión selectiva para los microorganismos existentes (Chen et al., 2014). Los individuos que trabajan o están expuestos a esta agua, sufren un gran peligro para su salud por la posibilidad de contagiarse con patógenos resistentes. Por ello, es necesario implementar un correcto manejo de desechos animales de la industria ganadera. No obstante, la mayoría de países no poseen los bienes económicos suficientes o la infraestructura para realizar el saneamiento de los desechos. Sin embargo, existen varios estudios de opciones de manejo de desechos realizables como la implementación de estos desechos como compost, con el cual se puede eliminar de 50%-70% de antibióticos presentes en el estiércol o la fermentación del mismo (Pruden et al., 2013). Ambos son procesos que podrían ser adaptados por países como el Ecuador, donde la ganadería es una actividad realizada con frecuencia.

Sin una correcta purificación de dichos residuos, todos los individuos se encuentran en riesgo de contagiarse con bacterias resistentes o restos de antibióticos en aguas residuales o en los ríos. Gente sin acceso a agua potable estaría en riesgo. Esto implica un efecto perjudicial para la salud, por lo que resulta imperativo reducir el uso de antibióticos en la industria ganadera.

4.5 SITUACIÓN EN EL ECUADOR

4.5.1 DATOS EN EL PAÍS

En el Ecuador, no existen cifras específicas que indiquen la cantidad de antibióticos empleada en la ganadería. La falta de datos resulta problemática porque no permite establecer la situación actual del país. Sin embargo, existe el “Proyecto Nacional de Ganadería Sostenible”, con el cual se han instalado laboratorios de diagnóstico de calidad de productos agrícolas y kits de análisis de antibióticos (Ministerio de Agricultura y Ganadería, 2017). Con estas instalaciones especializadas, se podrían recolectar datos de las muestras analizadas para tener más conocimiento sobre los lugares afectados, la presencia o ausencia de bacterias resistentes y residuos de antibióticos. Esta información podría ser almacenada en

una base de datos accesible para los ganaderos, los científicos y la sociedad, con el fin de determinar la situación del país en cuanto a resistencia y tomar las medidas necesarias.

4.5.2 ESTUDIOS SOBRE LA PRESENCIA DE ANTIBIÓTICOS EN PRODUCTOS DE GANADERÍA

Se han realizado varios estudios, en el Ecuador, acerca de la detección de antibióticos en productos ganaderos. En el sector de Cayambe, Cholca (2012) encontró un control inadecuado de los productores, en cuanto al uso de antibióticos. Igualmente, determinó que existe una falla de vigilancia sobre la compra y venta de estos fármacos. Aunque constan técnicos certificados, no se realiza el procedimiento correctamente (Cholca, 2012).

Reyes (2017) realizó la detección de antibióticos en leche de ganado en una zona de la provincia de Zamora Chinchipe. En todas las muestras obtenidas, se hallaron residuos de antibióticos, en su mayoría de la familia de betalactámicos. En cambio, en Azogues se realizó la detección de antibióticos en productos cárnicos de bovinos. En el 82% de las muestras analizadas se encontraron antibióticos, lo que demuestra que existe un mal uso de los antibióticos en la industria (Villa et al., 2017).

Un estudio significativo, efectuado en Guayaquil, fue la creación de un probiótico liofilizado para disminuir el uso como promotores de crecimiento de los antibióticos en ganado vacuno. Angelakis (2016) define a los probióticos como microorganismos vivos no tóxicos y no patogénicos que proveen de efectos nutricionales y de salud positivos, al estar en el intestino de un individuo. Al igual que los antibióticos, los probióticos reducen el crecimiento de bacterias patogénicas, lo que permite un mayor aprovechamiento de los alimentos ingeridos (Angelakis, 2016). El producto realizado por Meza (2014), basado en *Lactobacillus casei*, resulta una solución factible y eficaz para reemplazar a los antibióticos como factores de crecimiento en la industria ganadera.

4.5.3 ESTUDIOS SOBRE LA PRESENCIA DE BACTERIAS RESISTENTES EN LA GANADERÍA

Se han efectuado investigaciones acerca de bacterias resistentes en diferentes ámbitos de la ganadería, en Ecuador. En Pedro Vicente Maldonado, la falta de manejo de desechos de la actividad ganadera ha sido reconocida como un factor que influye en la generación de bacterias como *E. coli* resistentes (Arévalo, Herrera y Gaus, 2011). Otras bacterias resistentes como *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli* han sido registradas en granjas de la provincia de Pichincha. La resistencia fue alta para tetraciclina y quinolonas, debido a su uso frecuente en la ganadería ecuatoriana (Vinueza-Burgos et al., 2017). En aves de corral, en el noroeste del Ecuador, se determinaron altos niveles de resistencia para antibióticos de importancia médica como tetraciclina (Braykov et al., 2016).

Con los estudios mencionados, se puede suponer que el Ecuador es un país afectado por los antibióticos aplicados en la ganadería. Bacterias resistentes han sido registradas en varios ámbitos de la ganadería a nivel nacional. Estas bacterias son de importancia clínica, por lo que representan una amenaza para la salud de los ecuatorianos. Del mismo modo, una gran cantidad de productos ganaderos como leche, elaborados en el país, contienen restos de antibióticos. Tras ser ingeridos por las personas, pueden ocasionar daños al bienestar individual y conjunto de los ciudadanos del Ecuador, provocando alergias y otros efectos adversos (Reyes, 2017).

5. CONCLUSIONES

1. El uso de antibióticos en la industria ganadera tiene un alto riesgo para la salud humana, no solo para aquellos individuos directamente relacionados con dicha industria, sino para todos los consumidores de productos ganaderos e individuos sin acceso a agua purificada por la posible contaminación de agua con residuos antibióticos o bacterias resistentes provenientes de la ganadería.
2. Los antibióticos son utilizados en la ganadería para curar infecciones bacterianas, prevenir dichas infecciones y para promover el crecimiento del ganado.
3. Los principales antibióticos de importancia clínica utilizados en la industria ganadera son los betalactámicos, aminoglucósidos, macrólidos, quinolonas y polimixinas.
4. Los mecanismos de resistencia bacteriana más importantes
5. Las bacterias resistentes pueden transmitirse a los humanos por varios mecanismos. Los trabajadores de la industria pueden adquirirlas mediante el contacto directo con animales. Personas ajenas a esta actividad pueden contraerlas por la ingestión de alimentos o por contacto con suelo y agua contaminados.
6. El principal riesgo del uso de antibióticos en la ganadería para la salud humana es el aumento de la resistencia bacteriana.
7. En el país no existe un control adecuado de la compra y venta de antibióticos, por lo que son accesibles para todos los ciudadanos. Tampoco existe una base de datos con la información necesaria para evaluar el riesgo de utilizar excesivamente los antibióticos en la ganadería y determinar la situación en el Ecuador.

8. Existen alternativas factibles para evitar el uso de antibióticos en la ganadería, como probióticos bacterianos. Sin embargo, son pocas las investigaciones realizadas para llevar a cabo dichas propuestas. Posiblemente, la industria farmacéutica tiene alto interés de permanecer en la ganadería por el elevado consumo de antibióticos en esta industria.

6. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda seguir los lineamientos manejados por la OMS y otras organizaciones en cuanto a la cantidad de antibióticos administrados a los animales en la industria ganadera.
2. Se recomienda realizar más estudios sobre los antibióticos en la ganadería, con el fin de demostrar su efecto perjudicial para la salud de los seres humanos.
3. Se recomienda disminuir el uso de antibióticos como promotores de crecimiento, por ser perjudiciales para los seres humanos. Para ello, se recomienda la aplicación de métodos alternativos a los antibióticos para la promoción de crecimiento de los animales de ganadería, como probióticos.
4. Se recomienda destinar fondos económicos para la creación de alternativos promotores de crecimiento animal, con el fin de eliminar el uso no terapéutico de los antibióticos en la ganadería.
5. Se recomienda realizar una base de datos en el país que contenga casos de bacterias resistentes en la ganadería, especie de las bacterias, antibióticos a los cuales son resistentes y un registro de productos donde no existan residuos de antibióticos.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aldred, K., Kerns, R. J. y Osheroff, N. (2014). Mechanism of Quinolone Action and Resistance. *Biochemistry*, 53(10), 1565-1574. doi:10.1021/bi5000564.
- American Chemical Society. (2015). *International Historic Chemical Landmarks: Discovery and Development of Penicillin*. Recuperado de <http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/flamingpenicillin.html>
- Angelakis, E. (2016). Weight gain by gut microbiota manipulation in productive animals. *Microbial Pathogenesis*, 3, 1-9. doi: 10.1016/j.micpath.2016.11.002
- Arévalo, G., Herrera, D. y Gaus, D. (2011). Resistencia bacteriana a nivel rural: análisis de factores ambientales responsables de la Resistencia de *E. coli* en infecciones de vías urinarias (IVU) en el Hospital Pedro Vicente Maldonado, Pichincha, Ecuador. *Salud rural*, 1, 12-16. Recuperado de <http://ojssalud.saludesa.org.ec/index.php/anteriores/article/download/144/206>
- Arnold, R., Thom, K., Sharma, S., Phillips, M., Johnson, K. y Morgan, D. J. (2011). Emergence of *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*-producing bacteria. *The Southern Medical Journal*, 104(1): 40-45. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181fd7d5a.
- Barcelona, L., Marin, M. y Stamboulion, D. (2008). Betalactámicos con inhibidores de betalactamasas: Amoxicilina-sulbactam. *Medicina (Buenos Aires)*, 68, 65-74. Recuperado de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802008000100012&lng=es&tlng=es.
- Bjornelius, E., Magnusson, C. y Jensen, J. (2017). *Mycoplasma genitalium* macrolide resistance in Stockholm, Sweden. *Sexually Transmitted Infections*, 93(3), 167-168. doi: 10.1136/sextrans-2016-052688.
- Blair, J., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O. y Piddock L. J. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 13(1), 42-51. doi: 10.1038/nrmicro3380
- Boonyasiri, A., Tangkoskul, T., Seenama, C., Saiyarin, J., Tiengrim, S. y Thamlikitkul, V. (2014). Prevalence of antibiotic resistant bacteria in healthy adults, foods, food animals, and the environment in selected areas in Thailand. *Pathogens and Global Health*, 108(5), 235-245. doi: 10.1179/2047773214Y.0000000148
- Braykov, N., Eisenberg, N., Grossman, M., Zhang, L., Vasco, K., Cevallos, W., Muños, D., Acevedo, A., Moser, K., Marrs, C., Foxman, B., Trostle, J., Trueba, G. y Levy, K. (2016). Antibiotic Resistance in Animal and

- Environmental Samples Associated with Small-Scale Poultry Farming in Northwestern Ecuador. *mSphere*, 1(1). doi: 10.1128/mSphere.00021-15
- Butler, M. S., Hansford, K. A., Blaskovich, M. A., Halai, R. y Cooper, M. A. (2014). Glycopeptide antibiotics: Back to the future. *The Journal of Antibiotics*, 67, 631-644. doi: doi:10.1038/ja.2014.111
- Cabezón, E., Ripoll-Rozada, J., Peña, A., de la Cruz, F. y Arechaga, I. (2015). Towards an integrated model of bacterial conjugation. *FEMS Microbiology Reviews*, 39(1), 81-95. doi: 10.1111/1574-6976.12085
- Centers for Disease Control and Prevention. (2013). *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013*. Recuperado de <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf#page=11>
- Chang, Q., Wang, W., Regev-Yochay, G., Lipsitch, M. y Hanage, W. P. (2015). Antibiotics in agriculture and the risk to human health: how worried should we be? *Evolutionary Applications*, 8(3), 240-247. doi: 10.1111/eva.12185
- Chattopadhyay, M. K. (2014). Use of antibiotics as feed additives: a burning question. *Frontiers in Microbiology*, 5(1). doi: 10.3389/fmicb.2014.00334
- Chen, C., Li, J., Chen, P., Ding, R., Zhang, P. y Li, X. (2014). Occurrence of antibiotics and antibiotic resistances in soils from wastewater irrigation areas in Beijing and Tianjin, China. *Environmental Pollution*, 193, 94-101. doi: 10.1016/j.envpol.2014.06.005
- Cheng, G., Hao, H., Dai, M., Liu, Z. y Yuan, Z. (2013). Antibacterial action of quinolones: from target to network. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 66, 555-562. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.01.057
- Cheng, Y. J., Nie, X. Y., Chen, X. M., Lin, X. X., Tang, K., Zeng, W. T., Mei, W. Y., Liu, L. J., Long, M., Yao, F. J., Liu, J., Liao, X. X., Du, Z. M., Dong, Y. G., Ma, H., Xiao, H. P. y Wu, S. P. (2015). The Role of Macrolide Antibiotics in Increasing Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(20), 2173-2184. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.029
- Cho, H., Uehara, T. y Bernhardt, T. (2014). Beta-Lactam Antibiotics Induce a Lethal Malfunctioning of the Bacterial Cell Wall Synthesis Machinery. *Cell*, 159(6), 1300-1311. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.017>
- Cholca, S. (2012). Análisis de la situación del uso de medicamentos (antibióticos y antiparasitarios) en las unidades productivas de los centros de acopio y enfriamiento de leche Sto. Domingo N°1 y Puliza. (Disertación de pregrado). Universidad Politécnica Salesiana, Quito, Ecuador.
- Christie, P. (2016). Classic Spotlight: the Awesome Power of Conjugation. *Journal of Bacteriology*, 198:372. doi: 10.1128/JB.00955-15.

- Cilloniz, C., Albert, R. K., Liapikou, A., Gabarrus, A., Rangel, E., Bello, S., Marco, F., Mensa, J. y Torres, A. (2015). The Effect of Macrolide Resistance on the Presentation and Outcome of Patients Hospitalized for Streptococcus pneumoniae Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 191(11), 1265-1272. doi: 10.1164/rccm.201502-0212OC.
- Dai, C., Xiao, X., Li, J., Ciccotosto, G. D., Cappai, R., Tang, S., Schneider-Futschik, E. K. Hoyer, D., Velkov, T. y Shen, J. (2018). Molecular Mechanisms of Neurotoxicity Induced by Polymyxins and Chemoprevention. *ACS Chemical Neuroscience*, doi: 10.1021/acchemneuro.8b00300
- Davies, P., Remnant, J. G., Green, M. J., Gascoigne, E., Gibbon, N., Hyde, R., Porteous, J. R., Schubert, K., Lovatt, F. y Corbishley, A. (2017). Quantitative analysis of antibiotic usage in British sheep flocks. *Veterinary Record*, 181(19), 1-6. doi: 10.1136/vr.104501
- De Briyne, N., Atkinson, J., Pokludová, L. y Borriello, S. P. (2014). Antibiotics used most commonly to treat animals in Europe. *Veterinary Record*, 175(325). doi: 10.1136/vr.102462
- Depardieu, F. y Courvalin, P. M. (2017). Glycopeptide-Resistance in Enterococci. En D. Mayers, J. Sobel, M. Ouellette, K. Kaye, D. Marchaim (Eds). *Antimicrobial Drug Resistance* (pp. 289-305). Nueva York: Suiza: Springer Nature.
- Doi, Y., Wachino, J. y Arakawa, Y. (2016). Aminoglycoside Resistance: The Emergence of Acquired 16S Ribosomal RNA Methyltransferases. *Infectious Diseases Clinics of North America*, 30(2), 523-537. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2016.02.011>
- Drawz, S. y Bonomo R. (2010). Three Decades of B-Lactamase Inhibitors. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(3), 60-201. doi: 10.1128/CMR.00037-09
- Durso, L. M. y Cook, K. L. (2014). Impacts of antibiotics use in agriculture: what are the benefits and risks? *Current Opinion in Microbiology*, 19, 37-44. doi: 10.1016/j.mib.2014.05.019
- Faino, L., Seidl, M. F., Shi-Kunne, X., Pauper, M., van den Berg, G., Wittenberg, A. y Thomma, B. (2016). Transposons passively and actively contribute to evolution of the two-speed genome of a fungal pathogen. *Genome Research*, 26, 1-10. doi: 10.1101/gr.204974.116
- Farouk, F., Azzazy, H. M. y Niessen, W. M. (2015). Challenges in the determination of aminoglycoside antibiotics, a review. *Analytica Chimica Acta*, 890, 21-43. doi: 10.1016/j.aca.2015.06.038
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2018). Animal Production. Recuperado de <http://www.fao.org/animal-production/en/>

- Fyfe, C., Grossman, T. H., Kerstein, K. y Sutcliffe, J. (2016). Resistance to Macrolide Antibiotics in Public Health Pathogens. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(10). doi: 10.1101/cshperspect.a025395
- González, M. y Ángeles, J. C. (2017). Antibiotic and synthetic growth promoters in animal diets: Review of impact and analytical methods. *Food control*, 72, 255-2676. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.03.00>
- Haag, S. (2015). FDA Industry Guidance Targeting Antibiotics Used in Livestock Will Not Result in Judicious Use or Reduction in Antibiotic-Resistant Bacteria. *Fordham Environmental Law Review*, 26(2). Recuperado de <https://ir.lawnet.fordham.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1714&context=elr>
- Hao, H., Cheng, G., Iqbal, Z., Ai, X., Hussain, H., Huang, L., Dai, M., Wang, Y., Liu, Z. y Yuan, Z. (2014). Benefits and risks of antimicrobial use in food-producing animals. *Frontiers in Microbiology*, 5. doi: 10.3389/fmicb.2014.00288
- Hao, H., Sander, P., Iqbal, Z., Wang, Y., Cheng, G. y Yuan, Z. (2016). The Risk of Some Veterinary Antimicrobial Agents on Public Health Associated with Antimicrobial Resistance and their Molecular Basis. *Frontiers in Microbiology*, 7(1626). doi: 10.3389/fmicb.2016.01626
- Iñiguez, D., Zurita, J., Alcocer, I., Ortega, D., Gómez, A. M. y Maldonado, L. (2012). *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC-2: primer reporte en el Ecuador. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 37, 39-41.
- Jacoby, G. A., Strahilevitz, J., Hooper, D. C. (2014). Plasmid-mediated quinolone resistance. *Microbiology Spectrum*, 2(2). doi: 10.1128/microbiolspec.PLAS-0006-2013
- Kannan, K., Kanabar, P., Schryer, D., Florin, T., Oh, E., Bahroos, N., Tenson, T., Weissman, J. y Mankin, A. (2014). The general mode of translation inhibition by macrolide antibiotics. *PNAS*, 111(45), 15958-15963. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1417334111>
- Kong, K.-F., Schneper, L., y Mathee, K. (2010). Beta-lactam Antibiotics: From Antibiosis to Resistance and Bacteriology. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*, 118(1), 1-36. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2009.02563.x>
- Kudo, F. y Eguchi, T. (2016). Aminoglycoside Antibiotics: New Insights into the Biosynthetic Machinery of Old Drugs. *The Chemical Record*, 16(1), 4-18. doi: 10.1002/tcr.201500210
- ter Kuile, B., Kraupner, N. y Brul, S. (2016). The risk of low concentrations of antibiotics in agriculture for resistance in human health care. *Microbiology Letters*, 363(19). doi: <https://doi.org/10.1093/femsle/fnw210>

- Landers, T., Cohen, B., Wittum, T. E. y Larson, E. L. (2012). A Review of Antibiotic Use in Food Animals: Perspective, Policy, and Potential. *Public Health Reports*, 127(1),4-22. doi: <https://doi.org/10.1177/003335491212700103>
- Liu, Y. Y., Wang, Y., Walsh, T. R., Yi, L. X., Zhang, R., Spencer, J., Doi, Y., Tian, G., Dong, B., Huang, X., Yu, L. F., Gu, D., Ren, H., Chen, X., Lv, L., He, D., Zhou, H., Liang, Z., Liu, J. H. y Shen, J. (2016). Emergence of plasmid-mediated colistina resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet of Infectious Diseases*, 16(2), 161-168. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7
- Liyanage, G. Y. y Pathmalal, M. (2017). Risk of Prophylactic Antibiotics in Livestock and Poultry Farms; A Growing Problem for Human and Animal Health. *Pharmaceutical Journal of Sri Lanka*, 7(1). doi: <http://doi.org/10.4038/pjsl.v7i0.16>
- Marshall, B. M. y Levy, S. B. (2011). Food Animals and Antimicrobials: Impacts on Human Health. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(4), 718-733. doi: 10.1128/CMR.00002-11
- Mathers, A. J., Peirano, G. y Pitout, J. D. (2015). The Role of Epidemic Resistance Plasmids and International High-Risk Clones in the Spread of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology Review*, 28(3), 565-591. doi: 10.1128/CMR.00116-14
- Mayo, R. (2014). Oswald T. Avery y la naturaleza genética del AND: ¿un caso de descubrimiento científico premature o de resistencia paradigmática? Revista Umbral. Recuperado de <https://revistas.upr.edu/index.php/umbral/article/view/8410>
- Meek, R. W., Vyas, H. y Piddock, L. J. V. (2015). Nonmedical Uses of Antibiotics: Time to Restrict Their Use? *PLoS Biology*, 13(10). doi: 10.1371/journal.pbio.1002266
- Meza, F. (2014). Propuesta para producción y comercialización de un probiótico liofilizado a base de *Lactobacillus casei* como minimizador del alto uso de antibióticos en Ganado vacuno en el cantón Chone, provincia de Manabí. (Disertación de pregrado). Universidad de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.
- Milanov, D., Ljubojevic, D., Cabarkapa, I. y Aleksic, N. (2016). Impact of antibiotics used as growht promoters on bacterial resistance. *Food and Feed Research*, 43(2), 83-92. doi: 10.5937/FFR1602083M
- Ministerio de Agricultura y Ganadería. (2017). Proyecto: K002 MAGAP- Proyecto Nacional de Ganadería Sostenible. Recuperado de http://servicios.agricultura.gob.ec/transparencia/2017/Agosto2017/k/EJECUCION_Agosto/GPR%20GANADERIA%20-%20Agosto.pdf
- Mullany, P., Allan, E. y Roberts, A. P. (2015). Mobile genetic elements in *Clostridium difficile* and their role in genome function. *Research in*

Microbiology, 166(4), 361-367. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.resmic.2014.12.005>

- Nadimpalli, M., Rinsky, J. L., Wing, S., Hall, D., Steward, J., Larsen, J., Nachman, K.E., Love, D. C., Pierce, E., Pisanic, N., Strelitz, J., Harduar-Morano, L. y Heaney, C. D. (2014). Persistence of livestock-associated antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* among industrial hog operation workers in North Carolina over 14 days. *Occupational and Environmental Medicine*, 72, 90-99. doi: 10.1136/oemed-2014-102095
- National Cancer Institute. (2010). NCI Drug Dictionary: Glycopeptide antibiotic. Recuperado de <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/glycopeptide-antibiotic>
- Noda, A. L., Vidal, L. A., Vidal, J. I. y Hernández, L. (2011). Utilización de la penicilina en la infección extrameningea por *Streptococcus pneumoniae*. *Revista Cubana de Pediatría*, 83(4), 405-412. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312011000400008
- Nordmann, P., Jayol, A. y Poirel, L. (2016). Rapid Detection of Polymyxin Resistance in Enterobacteriaceae. *Emerging Infectious Diseases*, 22(6), 1038-1043. doi: 10.3201/eid2206.151840
- Nordmann, P., Jayol, A., Dobias, J. y Poirel, L. (2017). Rapid Aminoglycoside NP test for multiple aminoglycoside resistance in Enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology*, 55(4), 1074-1079. doi: 10.1128/JCM.02107-16
- Olaitan, A., Morand, S. y Rolain, J. M. (2014). Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 5. doi: 10.3389/fmicb.2014.00643
- Oregon Health & Science University. (2015). Antibiotics increase risk of hearing loss in patients with deadly bacterial infections: Approximately 80 percent of infants in neonatal intensive care units receive antibiotics known to be toxic to the ear. *ScienceDaily*. Recuperado de www.sciencedaily.com/releases/2015/07/150729155148.htm
- Organización Mundial de la Salud (2014). Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. Recuperado de <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
- Organización Mundial de la Salud. (2016). WHO list of critically important antimicrobials (WHO CIA list). Recuperado de <https://www.who.int/foodsafety/publications/cia2M.017es.pdf?ua=1>
- Organización Mundial de la Salud. (2017). Antibiotic resistance. Recuperado de <http://who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/>

- Ortega-Paredes, D., Barba, P. y Zurita, J. (2016). Colistin-resistant *Escherichia coli* clinical isolate harbouring the *mcr-1* gene in Ecuador. *Epidemiology & Infection*, 144(14), 2967-2970.
- Pandey, P. K., Kass, P. H., Soupir, M. L., Biswas, S. y Singh, V. P. (2014). Contamination of water resources by pathogenic bacteria. *AMB Express*, 4, 1-16. doi: <https://doi.org/10.1186/s13568-014-0051-x>
- Patterson, K. (2016). Transposons: molecular tools for genome investigation (Tesis doctoral). Universidad de California en Irvine, Irvine, Estados Unidos.
- Pérez, F. y Van Duin, D. (2013). Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A menace to our most vulnerable patients. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.*, 80(4), 225-233. doi: 10.3949/ccjm.80a.12182
- Pontikis, K., Karaiskos, I., Bastani, S., Dimopoulos, G., Kalogirou, M., Katsiari, M., Oikonomou, A., Poulakou, G., Roilides, E. y Giamarellou, H. (2014). Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 43(1), 52-59. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010
- Pruden, A., Larsson, D. G., Amézquita, A., Collignon, P., Brandt, K. K., Grahan, D. W., Lazorchak, J. M., Suzuki, S., Silley, P., Snape, J. R. Topp, E., Zhang, T. y Zhu, Y. (2013). Management Options for Reducing the Release of Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes to the Environment. *Environmental and Health Perspectives*, 121, 878-885. doi: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1206446>
- Redgrave, L. S., Sutton, S. B., Webber, M. A. y Piddock, L. J. (2014). Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends in Microbiology*, 22(8), 438-445. doi: 10.1016/j.tim.2014.04.007
- Reyes, H. (2017). Detección de antibióticos en leches crudas en las fincas de la parroquia Cumbaratza que se expenden en Zamora Chinchipe. (Disertación de pregrado). Universidad Nacional de Loja, Loja, Ecuador
- Rice, L. (2012). Mechanisms of Resistance and Clinical Relevance of Resistance to B-Lactams, Glycopeptides, and Fluoroquinolones. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(2), 198-208. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.12.003
- Robinson, T. P., Wint, G. R., Conchedda, G., Van Boeckel, T. P., Ercoli, V., Palamara, E., Cinardi, G., D'Aiotti, L., Hay, S. I., Gilber, M. (2014). Mapping the Global Distribution of Livestock. *PLoS ONE*, 5(9), 1-13. doi: 10.1371/journal.pone.0096084
- Santos-Beneit, F., Ordóñez-Robles, M. y Martín, J. F. (2017). Glycopeptide resistance: Links with inorganic phosphate metabolism and cell envelope

stress. *Biochemical Pharmacology*, 133, 74-85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.11.017>

Seija, V. y Vignoli, R. (2008). Principales grupos de antibióticos. Recuperado de <http://www.higiene.edu.uy/bacvir/materiales/cefa/2008/BacteCEFA34.pdf>

Seiple, I., Zhang, Z., Jakubec, P., Langlois-Mercier, A., Wright, P., Hog, D., Yabu, K., Allu, S., Fukuzaki, T., Carlsen, P., Kitamura, Y., Zhou, X., Condakes, M., Szczypinski, F., Green, W. y Myers, A. (2016). A platform for the discovery of new macrolide antibiotics. *Nature*, 533, 338-345. doi: [doi:10.1038/nature17967](https://doi.org/10.1038/nature17967)

Shaikh, S., Fatima, J., Shakil, S., Mohd, S., Rizvi, D. y Kamal, M. A. (2014). Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 22, 90-101. Recuperado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjbs.2014.08.002>

Sneeringer, S., MacDonald, J., Key, N., McBride, W. y Mathews, K. (2015). *Economics of Antibiotic Use in U.S. Livestock Production*, ERR-200. U.S. Department of Agriculture, Economic Research Service. Recuperado de <https://ageconsearch.umn.edu/bitstream/229202/2/err200.pdf>

Sothiselvam, S., Liu, B., Han, W., Ramu, H., Klepacki, D., Atkinson, G., Brauer, A., Remm, M., Tenson, T., Schulten, K., Vásquez-Laslop, N. y Mankin, A. (2014). Macrolide antibiotics allosterically predispose the ribosome for translation arrest. *PNAS*, 111(27), 9804-9809. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1403586111>

Srinivas, P. y Rivard, K. (2017). Polymyxin Resistance in Gram-negative Pathogens. *Current Infectious Disease Reports*, 19(11). doi: [10.1007/s11908-017-0596-3](https://doi.org/10.1007/s11908-017-0596-3)

Thanner, S., Drissner, D. y Walsh, F. (2016). Antimicrobial Resistance in Agriculture. *mBio*, 7(2), e02227-15. doi: [10.1128/mBio.02227-15](https://doi.org/10.1128/mBio.02227-15)

Udikovic-Kolic, N., Wichmann, F., Broderick, N. A. y Handelsman, J. (2014). Bloom of resident antibiotic-resistant bacteria in soil following manure fertilization. *PNAS*, 111(42), 15202-15207. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1409836111>

Ventola, C. L. (2015). The Antibiotic Resistance Crisis Part 1: Causes and Threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), 277-283.

Villa, M., Vintimilla, A., López, G. E., Andrade, O. y Narváez, J. (2017). Detección de antibióticos en canals bovinas faenadas en el camal municipal del cantón Azogues, Ecuador. *Moskana*, 8, 137-13. Recuperado de <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/maskana/article/view/1508>

Vinueza-Burgos, C., Wautier, M., Martiny, D., Cisneros, M., Van Damme, I. y De Zutter, L. (2017). Prevalence, antimicrobial resistance and genetic diversity

of *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* in Ecuadorian broilers at slaughter age. *Poultry Science*, 96(7), 2366-2374. doi: 10.3382/ps/pew487

- Walsh, C. (2003). *Antibiotics: Actions, Origins, Resistance*. Washington D.C: ASM Press.
- Wellington, E. M., Boxall, A. B., Cross, P., Feil, E. J. Gaze, W. H., Hawkey, P. M., Johnson-Rollings, A. S., Jones, D. L., Lee, N. M., Otten, W., Thomas, C. M. y Williams, A. P. (2013). The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in gram-negative bacteria. *Lancet of Infectious Diseases*, 13(2), 155-165. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70317-1.
- Woolhouse, M., Ward, M., van Bunnik, B. y Farrar, J. (2015). Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 30:20140083. doi: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2014.0083>
- Yamaguchi, T., Okijashi, M., Harada, K., Konishi, Y., Uchida, K., Do, M. H., Bui, H. D., Nguyen, T. D., Nguyen, P. D., Chau, V. V., Dao, K. T., Nguyen, H. T., Kajimura, K., Kumeda, Y., Bui, C. T., Vien, M. Q., Le, N. H., Hirata, K. y Yamamoto, Y. (2015). Antibiotic residue monitoring results for pork, chicken, and beef samples in Vietnam in 2012-2013. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(21), 5141-5145. doi: 10.1021/jf505254y
- Yamaguchi, T., Okihashi, M., Harada, K., Konishi, Y., Uchida, K., Hoang Ngoc Do, M., Thi Bui, L., Nguyen, T. D., Phan, H. B., Dang Thien Bui, H., Nguyen, P. D., Kajimura, K., Kumeda, Y., Van Dang, C., Hirata, K. y Yamamoto, Y. (2017). Detection of antibiotics in chicken eggs obtained from supermarkets in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Journal of Environmental Science and Health Part B*, 52(6), 430-433. doi: 10.1080/03601234.2017.1293457
- Yauri, M. F., Alcocer, I., Zurita, J. y Rodríguez-Riglos, M. (2010). Resistencia a carbapenemes asociada a integrones clase 1 en *Pseudomonas aeruginosa*. *Revista Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas*, 31(1 y 2), 20-32.
- Yen, X., Fan, Y., Wang, X., Liu, W., Yu, H., Zhou, J., Chen, S. y Yao, Z. (2016). Livestock-associated methicillin and multidrug resistant *S. aureus* in humans is associated with occupational pig contact, not pet contact. *Scientific Reports*, 6:19184. doi: 10.1038/srep19184
- Yim, G., Thaker, M. N., Koteva, K. y Wright, G. (2014). Glycopeptide antibiotic biosynthesis. *The Journal of Antibiotics*, 67, 31-41. doi: 10.1038/ja.2013.117
- Zhang, Z., Xiao, X., Su, T., Wu, J., Ren, J., Zhu, J., Zhang, X., Cao, R. y Du, R. (2017). Synthesis, structure-activity relationships and preliminary mechanism of action of novel water-soluble 4-quinolone-3-carboxamides as antiproliferative agents. *European Journal of Medical Chemistry*, 140, 239-251. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.09.017

- Zhou, L. J., Ying, G. G., Liu, S., Zhang, R. Q., Lai, H. J., Chen, Z. F. y Pan, C. G. (2013). Excretion masses and environmental occurrence of antibiotics in typical swine and dairy cattle farms in China. *Science of the Total Environment*, 444, 183-195. doi:10.1016/j.scitotenv.2012.11.087
- Zurita, J. (2008). Resistencia Bacteriana. En B. Núñez y R. Salazar. *Uso Racional de Antibióticos, Módulo 1*. Bristol-Myers, Squibb.
- Zurita, J. (2012). Resistencia bacteriana en el Ecuador. 2.a edición. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador.
- Zurita, J., Alcocer, I., Ortega-Paredes, D., Barba, P., Yauri, F., Iñiguez, D. y Mora, M. (2013). Carbapenem-hydrolysing B-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Ecuadorian hospitals. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 1(4), 229-230. doi: 10.1016/j.jgar.2013.06.001