

Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana

SOBRE LAS IMPLICACIONES ECOLÓGICAS Y SOCIALES DE LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIMICROBIANOS

Yamila Puig Peña¹, Virginia Leyva Castillo², José Antonio Carrera Vara³.

RESUMEN

Introducción: El efecto de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos constituye un riesgo para la salud, causa pérdidas en la producción agropecuaria, y trae consecuencias negativas para los recursos que soportan la vida humana. **Objetivo:** Identificar las principales implicaciones ecológicas y sociales de la resistencia antimicrobiana. **Métodos:** Se completó una revisión narrativa con la información compilada de la literatura internacional entre Enero del 2021 y Julio del 2021 (ambos inclusive). **Resultados:** La resistencia antimicrobiana es un fenómeno biológico natural, en particular en las especies microbianas que viven sin restricciones en el ambiente. Sin embargo, el uso inadecuado de antibacterianos en el tratamiento de las enfermedades en seres humanos y en la producción agropecuaria con animales de cría, engorde y explotación conduce a la selección de microorganismos resistentes tras la exposición a estos agentes. A su vez, los organismos resistentes pueden transferir tal característica a otros microorganismos, ocasionando así problemas tanto ecológicos como de salud pública. La resistencia antimicrobiana reconoce factores sociales como la prescripción, distribución y dispensación inadecuadas de antimicrobianos a humanos y animales, todos los cuales culminan en el uso excesivo de estos medicamentos. La resistencia antimicrobiana agota las capacidades resolutorias de los medicamentos actuales, y obliga al desarrollo incesante de nuevas drogas con expectativas de uso cada vez más limitadas. **Conclusiones:** La aparición en los microorganismos de genes de resistencia antimicrobiana no se puede evitar por cuanto ocurre de forma natural. Sin embargo, se puede limitar el incremento que se observa en el número y la selección de las bacterias que expresan tales genes mediante el uso racional de los antimicrobianos, y la intervención de los factores sociales antes señalados a través del uso controlado, la comercialización sin incentivos económicos, la adopción de políticas regulatorias, y la

¹ Médico. Especialista de Segundo Grado en Microbiología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Máster en Nutrición en Salud Pública. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar.

² Licenciada en Bioquímica. Especialista en Microbiología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Jefa de la Sección de Microbiología Sanitaria.

³ Médico. Especialista de Primer Grado en Higiene y Epidemiología. Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor Titular. Investigador Titular.

¹ ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2404-123X>.

² ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3332-6475>.

³ ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8169-3341>.

Recibido: 17 de Julio del 2022.

Aceptado: 21 de Agosto del 2022.

Yamila Puig Peña. Sección de Microbiología Sanitaria. Instituto Nacional de Higiene Epidemiología y Microbiología. Infanta e/t Llinás y Clavel. Centro Habana. La Habana.

Correo electrónico: yamila@inhem.sld.cu.

reducción (y en última instancia la prevención) de las enfermedades causadas por deficiente higiene de los ambientes donde se desenvuelven seres humanos al igual que animales. **Puig Peña Y, Leyva Castillo V, Carrera Vara JA.** Sobre las implicaciones ecológicas y sociales de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2022;32(2):333-359. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras clave: *Resistencia antimicrobiana / Ecología / Sociedad / Transferencia genética.*

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de los antibióticos ha supuesto en el Siglo XX una auténtica revolución tecnológica en el tratamiento y resolución de las enfermedades infecciosas.¹⁻² Sin embargo, la extrema versatilidad y adaptabilidad de los microorganismos ha impedido que el éxito terapéutico haya sido total, pues muchas bacterias han desarrollado mecanismos que las hacen resistentes a los antibióticos en uso corrientemente, lo cual ya causa problemas de salud pública que potencialmente podrían escalar hasta una crisis de proporciones epidémicas, y que desembocaría en una verdadera amenaza para el ser humano sin importar género, edad o condición socioeconómica.³⁻⁵

Los efectos negativos de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos no se limitan solo a los riesgos para la salud humana y animal: la resistencia antimicrobiana también condiciona pérdidas en la producción agropecuaria, trae consigo consecuencias negativas para los recursos que soportan la existencia humana, y afecta la seguridad alimentaria.⁶⁻⁷

Los efectos negativos de la resistencia antimicrobiana rebasan los marcos estrechos de las economías nacionales para ejercer daños globales.⁸ De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* se han hecho resistentes a las fluoroquinolonas y las cefalosporinas de tercera generación en muchas partes del mundo.⁸⁻⁹ La resistencia antimicrobiana podría suponer 10 millones de vidas humanas perdidas para el año

2050,⁹ y la disminución de entre el 2.0 % y el 3.5 % del producto interno bruto (PIB) mundial.¹⁰ En la actualidad se estima que 5 millones de personas fallecen debido a infecciones resistentes a los antibióticos corrientes.¹¹ En el año 2013 se habían reportado 700 mil muertes por esta causa.¹² Se ha señalado que 230 mil enfermos de tuberculosis (TB) murieron ese año debido a la existencia de micobacterias que se han hecho resistentes a los antibióticos. Para el mismo año 2050 las afectaciones de la resistencia antimicrobiana serán del orden de los 100 mil millones de dólares,¹³ si bien las reales consecuencias de la resistencia antimicrobiana siguen siendo imprevisibles.

El Sistema Nacional de Monitoreo de la Resistencia Antimicrobiana (NARMS de las siglas en inglés por *National Antimicrobial Resistance Monitoring System*) de los Estados Unidos ha informado que, como promedio, dos millones de personas contraen infecciones causadas por bacterias resistentes a los antimicrobianos, de las cuales 23,000 mueren cada año.¹⁴ El costo sanitario y social que genera la resistencia antimicrobiana es de cerca de 35 mil millones de dólares.¹⁵⁻¹⁷ Por su parte, los Centros Europeos para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC de las siglas en inglés por *European Centers for Disease Control*) estiman que las bacterias resistentes a los antimicrobianos causan en los países de la Unión Europea, Noruega e Islandia alrededor de 400,000 infecciones, 2,5 millones de días adicionales de hospitalización, y 25,000 muertes anuales,

con un gasto superior a los 1,500 millones de euros.¹⁸

La situación no sería menos grave en los países en vías de desarrollo.¹⁹ En la India, el 80 % de las cepas de *Staphylococcus* son resistentes a la penicilina y la ampicilina.²⁰ Cerca de 60 mil recién nacidos mueren debido a infecciones neonatales causadas por microorganismos resistentes a los antibióticos.²¹ Las bacterias multirresistentes fueron responsables del 45 % de las muertes en el Sudeste asiático y África.²² La mortalidad aumentada fue adscrita a *Klebsiella pneumonia* resistente a las cefalosporinas de tercera generación que se ha vuelto prevalente en países pobres y/o en vías de desarrollo.²² La resistencia a las cefalosporinas de tercera generación varía de *región-a-región* (en orden ascendente): *Cuenca mediterránea*: 50 %; *África*: 77 %; y *Sudeste asiático*: 81 %; respectivamente.²²

En la América Latina, los microorganismos multirresistentes son la causa principal de las infecciones nosocomiales.²³ Preocupa a todos la creciente resistencia de *Klebsiella pneumonia* a los carbapenémicos.²³ Por otra parte, *Staphylococcus aureus* es el microorganismo aislado con más frecuencia en las infecciones hospitalarias, y la cuarta parte de las cepas aisladas ha mostrado resistencia a la meticilina.²³ La resistencia a la meticilina puede causar un 45 % de exceso de mortalidad, incrementar los costos de salud en casi 7 veces, y prolongar la estadía hospitalaria en casi 3 veces.²⁴

El aumento de la comercialización de antibióticos, unido al uso excesivo de los mismos, son factores que han condicionado el incremento de la resistencia antimicrobiana.²⁵⁻²⁶ Estos factores, a su vez, están influidos por la interrelación entre el conocimiento médico-terapéutico, los incentivos económicos, las características del sistema sanitario y el entorno reglamentario dentro del cual se desenvuelve

éste, todo lo anterior enmarcado dentro de una perspectiva global en la que la incidencia económica se mide en muchos países sobre los agentes implicados directa e indirectamente en la aparición de la resistencia antimicrobiana: los proveedores de servicios sanitarios, la industria farmacéutica, y la sociedad.²⁵⁻²⁶

La investigación de la resistencia antimicrobiana se ha centrado durante mucho tiempo en el desarrollo y gestión de programas de vigilancia de bacterias patógenas que son aisladas en procesos infecciosos diagnosticados en seres humanos y/o animales.²⁷⁻²⁸ Sin embargo, en años recientes la comunidad internacional está interesada en la vigilancia de las bacterias tanto patógenas como comensales que habitan los más diversos ecosistemas ambientales,²⁹⁻³⁰ a fin de conocer el grado de diseminación de las bacterias resistentes y los mecanismos de resistencia, para así predecir la evolución del fenómeno y establecer las estrategias requeridas para el control. Se permitirá así abordar esta problemática en los ámbitos profesionales involucrados, al igual que en los nichos ecológicos afectados.

La resistencia antimicrobiana podría reconocer otro origen igualmente preocupante en los sistemas de producción de alimentos y la actividad agropecuaria.³¹⁻³² La selección y la transmisión de bacterias resistentes a través de los alimentos pueden ocurrir a lo largo de toda la cadena alimentaria (a saber: la producción primaria de los alimentos, el procesamiento industrial, y el posprocesamiento por contaminación cruzada); y están influidas por múltiples factores biológicos, ambientales y tecnológicos.³¹⁻³² Se hace inmediato que, al igual que se ha propuesto para el ámbito médico, el reconocimiento e intervención de tales factores contribuiría a aminorar la incidencia y diseminación de la resistencia antimicrobiana, y proteger la efectividad

terapéutica de los antibióticos hoy disponibles y en uso.³¹⁻³²

La resistencia antimicrobiana tiene importantes implicaciones ecológicas y sociales. En virtud de esta aseveración, se ha completado esta revisión narrativa que ha sido compilada con las referencias aparecidas sobre el tema entre los meses de Enero del 2021 y Julio del 2021 (ambos inclusive). La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos Google Académico (Google, Palo Alto, California Estados Unidos), Medline (Washington DC, Estados Unidos), Latindex (Ciudad México, México), Scielo (Sao Paulo, Brasil), y Medscape (WebMD, Estados Unidos). Los términos de búsqueda aplicados fueron “resistencia antimicrobiana consecuencias económicas”, “resistencia antimicrobiana causas”, “factores sociales resistencia antimicrobiana”, y “gastos en la producción de alimentos y resistencia antimicrobiana”. En la búsqueda se incluyeron artículos en inglés y español.

La búsqueda bibliográfica realizada se complementó con la revisión de la documentación técnica emitida por la OMS, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO por sus siglas en inglés de *Food and Agriculture Organization*), y la Organización Internacional de Epizootias (OIE) que aludieron a la evolución, actualidad y relevancia de la problemática de la resistencia antimicrobiana.

Antecedentes del problema

La resistencia a los antibióticos, que atañe incluso a varios de los que se emplean en la práctica médica actual, existe desde hace millones de años, lo que sugiere que se trata de un fenómeno biológico primitivo y arraigado en el genoma común de los microorganismos.³³ Así, el origen de la resistencia antimicrobiana se enmarca dentro de la capacidad intrínseca (léase también

natural) del microorganismo para defenderse de (y contrarrestar) la agresión de aquellos agentes percibidos como lesivos para su supervivencia. Indiscutiblemente, numerosos y diversos factores han contribuido al aumento y la diseminación de la resistencia antimicrobiana en diversos nichos ecológicos. De todos ellos, el uso incrementado de antibióticos en seres humanos y animales, y la presión selectiva que este uso indiscriminado ejerce, son los factores que más contribuyen a la aparición de las diversas clases de resistencia antimicrobiana desde la aparición de los primeros antibióticos.³⁴

La descripción hecha por Fleming en el año 1928 sobre la actividad antimicrobiana de la penicilina y la introducción de este antibiótico en la Medicina humana en 1940, marcan el inicio de la Era de Oro de los antibióticos y el comienzo de una desenfrenada carrera para la síntesis de quimioterápicos artificiales.³⁵⁻³⁶ Poco tiempo después, a partir del año 1943, la penicilina se introdujo en la práctica veterinaria para el tratamiento de animales enfermos.³⁷⁻³⁸ Más tarde, con el desarrollo de la industria agropecuaria, se estableció el uso de pequeñas dosis de antibióticos para acelerar la velocidad de crecimiento de los animales saludables.³⁹⁻⁴⁰

La utilización de los antibióticos como promotores del crecimiento animal constituye hoy en día una práctica veterinaria conocida (y establecida).⁴¹ En los momentos iniciales se desestimó el efecto que el consumo de estos “factores nutricionales” pudiera tener sobre la resistencia antimicrobiana. De esta manera, fármacos como la tetraciclina, la penicilina y el cloranfenicol (medicamentos destinados al tratamiento de infecciones en los seres humanos) comenzaron también a utilizarse con fines de engorde animal. No es hasta el año 1969 que surgieron las primeras alarmas sobre las implicaciones que tenía (y todavía tiene) el uso de antimicrobianos como

factores nutricionales en la producción de alimentos a nivel mundial y el incremento de la resistencia a los antimicrobianos,⁴² después que se demostró la transferencia de los genes codificantes de tal resistencia desde microorganismos radicados en el exterior a bacterias presentes en seres humanos.⁴³⁻⁴⁵

Como se ha expuesto más arriba en este mismo texto, la resistencia antimicrobiana no es un fenómeno nuevo; pero lo que al principio se dio a conocer como una curiosidad científica, fue luego reconocido como una amenaza a la efectividad de los tratamientos antibióticos. El descubrimiento de los antibióticos constituyó un gran progreso para la humanidad, a la vez que un gran avance en la lucha contra las devastadoras enfermedades que azotaban a los pueblos. Sin embargo, los científicos estaban lejos de imaginar lo que posteriormente acontecería: los cambios que ocurrirían en la ecología microbiana precipitados por conductas sociales inadecuadas en la comercialización y el uso irracional de estos medicamentos, y que desembocarían en el problema que se afronta actualmente.

La resistencia a los antibióticos recién comienza a verse como problema social, a la vez que, desde un punto de vista económico, como un factor negativo en el ámbito de la atención de salud y la producción de alimentos. Aunque la mayoría de los medicamentos antimicrobianos son todavía activos, la creciente resistencia significa que muchos de ellos pueden dejar de serlo en poco tiempo. El uso excesivo e indiscriminado de los antimicrobianos en los últimos años ha acelerado inadvertidamente los procesos de diseminación y agravamiento de la resistencia microbiana a los antibióticos, en vista de que algunas bacterias logran sobrevivir al tratamiento administrado. Una vez que los factores determinantes de la resistencia antimicrobiana aparecen en un ambiente,

éstos pueden diseminarse (y lo hacen con bastante rapidez) hacia otros microorganismos.

Sobre las implicaciones ecológicas de la resistencia antimicrobiana

Desde mediados de los 1990s, y con más fuerza en los últimos años, los científicos han comenzado a llamar la atención sobre una nueva dimensión del problema de la resistencia antimicrobiana, que ya no afecta solo a las bacterias patógenas de interés clínico que se aíslan a partir de procesos infecciosos en seres humanos y animales, sino que también ocurre en las bacterias comensales que forman parte de la microbiota de ambas especies.⁴⁶⁻⁴⁷ En la microbiota intestinal los genes que codifican la resistencia antimicrobiana pueden incorporarse inmediatamente después del nacimiento.⁴⁸ El efecto puede ser también acumulativo: las bacterias portadoras de los genes codificantes se acumulan en el marco cólico del huésped desde la infancia hasta la edad adulta, y las interacciones entre las bacterias comensales que expresan tales genes y las que no lo hacen se tornan cada vez más complejas con el paso del tiempo.⁴⁹ El abuso de la terapia antibiótica no sólo afecta de manera acumulativa a la microbiota de una persona en concreto: la resistencia antimicrobiana puede ser compartida y heredada, y trascender en consecuencia generaciones.⁵⁰

La exposición humana a las bacterias ambientales y, de esta manera, a los genes codificantes de la resistencia antimicrobiana, puede tener lugar a través del agua, el consumo de alimentos, o el contacto directo con el medio natural.⁵¹ La utilización de antibacterianos fuera del ámbito de la Medicina humana, como cuando se emplean en la producción de frutas, hortalizas y animales destinados a la alimentación humana, tiene entonces repercusiones

directas sobre la salud de las personas, y puede contribuir significativamente a la aparición, expansión y diseminación de la resistencia antimicrobiana.⁵² En consecuencia, otros ecosistemas pudieran también afectarse, como el agua empleada en el regadío de los cultivos y el consumo humano, entre otros. Se ha llegado a hipotetizar que algunos de los mecanismos de resistencia antimicrobiana que hoy son motivo de alta preocupación surgieron en ecosistemas naturales para posteriormente pasar al ambiente hospitalario.⁵² Por consiguiente, en muchas ocasiones los resistomas acuícolas y del suelo pueden constituir un reservorio importante de bacterias portadoras de genes codificantes de la resistencia antimicrobiana.⁵³⁻⁵⁶ No obstante, en qué medida el medio ambiente contribuye al problema de la resistencia a los antimicrobianos todavía es objeto de investigación, pero ciertamente las respuestas dependerán (al menos en parte) del grado de contaminación ambiental y el tiempo que los residuos antimicrobianos persisten en el ambiente en forma activa.

Las aguas residuales que resultan de la actividad humana también podrían ser fuente de gérmenes portadores de genes codificantes de la resistencia microbiana.⁵⁷ Las aguas residuales contienen numerosos contaminantes, entre los que caben mencionar productos farmacéuticos y de higiene personal procedentes de los hogares, residuos hospitalarios con concentraciones elevadas de antibióticos y desinfectantes, compuestos derivados de la actividad industrial, y metales pesados, entre otros. La mayoría de los fármacos antibióticos que se administran a seres humanos y animales se excretan sin metabolizar junto con las bacterias resistentes, y llegan, a través de los sistemas de alcantarillado (o a veces de forma más directa), a los reservorios ambientales de agua y las tierras de cultivo, donde se mezclan finalmente con las bacterias ambientales. Adicionalmente, los

antibióticos, y sus residuos y metabolitos, pueden mezclarse con otros contaminantes que ejercerán presiones selectivas (directa o indirecta) más intensas que cada sustancia por separado sobre el fenómeno de la resistencia antimicrobiana.

El uso de agentes antimicrobianos en los animales destinados a la producción de alimentos constituye otro de los factores potenciales de riesgo de aparición de la resistencia antimicrobiana.⁵⁸⁻⁵⁹ El empleo de los antibióticos en los animales de crianza condiciona la misma situación ecológica que en el ser humano. Esto es: aparece una presión selectiva que causaría la selección de las bacterias mejor adaptadas (léase también resistentes). Una vez seleccionadas las bacterias resistentes en las poblaciones de los animales de crianza, si no se contienen adecuadamente en la granja de producción, éstas pueden contaminar la carne (y otros derivados) durante el faenado. Es importante considerar que cualquier medicamento que se introduce en un organismo animal puede después aparecer también en la leche y los huevos, y se eliminará por diversas vías y durante algún tiempo.⁶⁰⁻⁶¹ Una vez seleccionadas las bacterias resistentes en las poblaciones de los animales de crianza, si no se contienen adecuadamente en la granja de producción, éstas pueden contaminar la carne (y otros derivados) durante el faenado. Por tales motivos, están normados los tiempos de espera antes de la comercialización de productos procedentes de animales tratados con antibióticos (y otros medicamentos), dado que la presencia de residuos de antibióticos en los alimentos comportaría riesgos aumentados de incidencia en los consumidores finales de alergias medicamentosas y de aparición y desarrollo de bacterias resistentes a los antimicrobianos. Adicionalmente, si el estiércol se emplea como abono en la actividad agrícola sin que se le realice previamente un adecuado compostaje, se convierte en una fuente importante de

diseminación de bacterias resistentes y genes codificantes de la resistencia antimicrobiana mediante los productos agrícolas expuestos a éste, sobre todo las frutas, verduras y hortalizas que suelen consumirse crudas o mínimamente procesadas.⁶²

El uso de antibióticos como práctica de crianza también se aplica en la acuicultura.⁶³ Se considera que el 70 – 80 % de los fármacos usados en la acuicultura termina en el ambiente. Tal grado de contaminación selecciona microorganismos resistentes que podrían, además, diseminarse en el ambiente y, eventualmente, causar enfermedades en seres humanos.

La propagación de bacterias resistentes a los antimicrobianos no se limita por la existencia de fronteras territoriales ni geográficas en un mundo hiperconectado como el de hoy debido al comercio de alimentos y animales, los viajes de turismo, de salud y negocios; la emigración, la aparición de poblaciones flotantes de refugiados, misioneros y soldados, entre otros. Como en la actualidad las bacterias resistentes alcanzan cualquier lugar o nicho, se enfatiza entonces que el problema de la resistencia antimicrobiana es global.⁶⁴⁻⁶⁵

De todo lo expuesto más arriba, se puede concluir que el hecho que los antibióticos seleccionen microorganismos resistentes entre los expuestos a ellos, y que éstos, a su vez, pueden transferir tal condición a otros microorganismos, trae consigo importantes problemas ecológicos y de salud pública. La resistencia antimicrobiana tiene su mayor repercusión en las personas que han contraído infecciones de forma aguda, y las que permanecen enfermas durante períodos prolongados, y que, por lo tanto, corren un mayor riesgo de morir. Las bacterias fármaco-resistentes están repercutiendo de forma adversa en el control de enfermedades infecto-contagiosas como la tuberculosis, la malaria, el cólera, la disentería y la neumonía, las cuales, en su conjunto, causan

anualmente más de 10 millones de defunciones en el mundo. Todas estas adversidades emergen en un momento en que la industria farmacéutica elabora muy pocos medicamentos nuevos para reemplazar aquellos que han perdido su efectividad terapéutica.

Sobre los factores sociales relacionados con el uso de antibióticos y la resistencia a los antimicrobianos

Varios factores se pueden asociar al uso inadecuado de los antibióticos,⁶⁶ y entre ellos estarían los relacionados con la prescripción de antimicrobianos (tanto en seres humanos como en animales);⁶⁷ y la distribución y dispensación de los mismos,⁶⁸ y donde también cabe mencionar la venta sin receta médica. También se han descrito factores higiénico-sanitarios junto con otros ligados a las políticas nacionales de administración pública. Sin embargo, el uso inadecuado de los antibióticos no depende enteramente de factores propios del área técnico-científica (como lo serían la producción, distribución y disponibilidad de los mismos), sino también de otros de naturaleza socio-cultural que pueden incidir igualmente y de forma directa en la aparición de la resistencia a los antibióticos, como lo serían la falta de regulaciones y leyes para la prescripción y venta de estos fármacos. De hecho, algunos estudios han señalado que la variabilidad observada de *país-a-país* en el uso de antibióticos se explica principalmente por aspectos culturales (como las ideas sobre la salud) así como sociales (y donde se discutiría el acceso a los medicamentos en sociedades más jerarquizadas o más igualitarias).

La intervención de los aspectos socioeconómicos sería un primer paso en la paliación primero, y prevención después, de la resistencia antimicrobiana.⁷⁰⁻⁷¹ Sin embargo, tal intervención puede revelarse como un proceso complejo centrado en la

figura del prescriptor, y estaría relacionado con el grado de entrenamiento, motivación y conocimiento del mismo: todos estos factores propios de un sujeto que ejerce como ente responsable de la actividad social que desempeña. La educación del prescriptor sería entonces primordial para alcanzar los objetivos deseados como adecuar el tratamiento a cada paciente, evitar adicionalmente reacciones adversas, controlar la aparición, expansión y diseminación de microorganismos resistentes y, en lo posible, moderar también el gasto farmacéutico.⁷²⁻⁷³

Los agentes antimicrobianos son elementos importantes en el arsenal terapéutico de la Medicina moderna. Luego, la elección de estos agentes debe basarse en el espectro de actividad antimicrobiana, la efectividad terapéutica (y la seguridad farmacológica como parte de esta categoría operacional), las posibilidades de aparición de resistencia antimicrobiana, la experiencia clínica previa, las características farmacológicas, y el costo. A pesar de ello, la venta, distribución y prescripción de medicamentos (y los antibióticos no son la excepción) en muchos países está influida (por no decir determinada) por la industria farmacéutica y las actividades promocionales de las compañías distribuidoras y comercializadoras de medicamentos, las que pueden promover patrones irracionales de prescripción y consumo (sobre todo ante una oferta desmedida y mercados abastecidos hasta la saturación).⁷⁴⁻⁷⁶ Para componer aún más estas realidades, la OMS ha reportado que sólo dos tercios de la población mundial tienen acceso regular a los medicamentos, y de esa proporción más de la mitad reciben prescripciones incorrectas.⁷⁷ Es más: de las personas que eventualmente adquieren los fármacos prescritos, la mitad no los toma de manera apropiada.⁷⁷ No se puede pasar por alto que una de las causas del uso irracional de antibióticos en los países en vías de

desarrollo es la promoción no ética de fármacos por parte de las transnacionales farmacéuticas que aplican dobles estándares de comercialización mientras ofrecen incentivos por prescribir un mayor número de medicamentos, unido a la débil (cuando no nula) presencia y actividad de un personal de salud debidamente capacitado.⁷⁸⁻⁷⁹

El factor económico también está presente en la aparición y diseminación de la resistencia antimicrobiana en las granjas de producción intensiva de animales con fines lucrativos.⁸⁰⁻⁸¹ En estos sitios los antibióticos se utilizan con frecuencia para compensar las inadecuadas prácticas de crianza y producción. La mayor productividad se logra con un número superior de animales confinados en un estrecho espacio. El riesgo incrementado de ocurrencia de enfermedades infecciosas se pretende contrarrestar con el empleo de antibióticos en dosis superiores a las tenidas como seguras. Prácticamente todas las clases de antibióticos que se emplean en los seres humanos también se aceptan para su uso en los animales de crianza, incluyendo los etiquetados como críticos para el tratamiento de las personas. Al menos 18 de 30 antibióticos utilizados en los piensos para la alimentación animal se encuentran dentro de esa categoría.⁸² Según informes de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por las siglas en inglés de *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos, se venden más antibióticos para el uso animal que para el tratamiento humano: más del 80 % de tales ventas se destinan a las granjas industriales, y la mayoría se utiliza en animales sanos para promover el crecimiento o prevenir enfermedades.⁸³

La utilización de antibióticos como promotores de crecimiento en animales podría explicarse por el nivel de desarrollo socioeconómico del país en cuestión. Dinamarca ha sido exitosa en abandonar el uso de los antibióticos en la crianza de animales de la mano de una mayor inversión

en instalaciones seguras para los animales y la adopción de exigentes estándares sanitarios.⁸⁴ De esta manera, Dinamarca ha demostrado que se puede producir carne de forma segura sin el uso de antibióticos.⁸⁵ Sin embargo, no se puede pasar por alto que el costo de producción sería más elevado, y que solo podría ser asumido por poblaciones con un elevado poder adquisitivo.⁸⁶ En consecuencia, muchas explotaciones agrícolas tercermundistas no están en condiciones de asumir (mucho menos resistir) un proyecto agropecuario como el que impulsa Dinamarca, y de no utilizar antibióticos se enfrentarían al dilema de producciones disminuidas de carne para el consumo humano. No obstante las desigualdades económicas que limitan la implementación en los países en vías de desarrollo de tecnologías avanzadas en la producción de alimentos que harían posible producciones más sostenibles, no se puede justificar la persistencia de prácticas no higiénicas en los procesos productivos. La producción de alimentos inocuos y la prevención de la resistencia antimicrobiana forman parte del desarrollo económico, técnico y social del país en cuestión.

Lo contrario pudiera ser cierto. Se tienen países que cuentan con los recursos para implementar producciones inocuas con altos estándares higiénicos y eliminar así el uso de antibióticos con fines de engorde, pero aun así mantienen tal práctica, lo que indicaría que la preocupación por el medio ambiente y la salud de la población no ocupa la posición central que debería en el pensamiento y la actuación de los gobiernos de estos países.⁸⁷ Las políticas gubernamentales de salud y los sistemas de atención de la salud son fundamentales para determinar la efectividad de las intervenciones que se dirijan a contener la resistencia antimicrobiana.⁸⁸ También son requisitos indispensables la voluntad nacional de entender y atajar el problema, designar autoridades, y establecer

competencias. Para que una intervención sea efectiva, es menester entonces introducir y aplicar una reglamentación adecuada y asignar los recursos requeridos para la educación y la vigilancia.⁸⁷⁻⁸⁸

Cualquier actividad humana tiene un impacto sobre el entorno, y los entornos han evolucionado junto con las sociedades a lo largo de la historia de la Humanidad. Las consecuencias de la aparición de resistencia a los antibióticos de uso corriente tienen implicaciones económicas y clínicas evidentes. Por un lado, los costos asociados a la resistencia antimicrobiana son elevados, mientras que, por el otro, se desechan antimicrobianos que han perdido su efectividad terapéutica frente a los microorganismos patógenos, con lo que la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos se convierte en una necesidad antes que en una oportunidad de avance. La actividad científica puede ofrecer una base informada para la adopción de decisiones políticas, pero los científicos no pueden ser los únicos que participen en la evaluación de las consecuencias de los problemas y los valores que ellas envuelven. Hay que evaluar costos y beneficios sociales, regulaciones jurídicas, consecuencias a largo plazo y un sinnúmero de cuestiones de alta sensibilidad social. La estrategia intervencionista debe entonces estar orientada hacia quienes prescriben, dispensan y distribuyen medicamentos: médicos, veterinarios, técnicos y personal paramédico, consumidores, instancias normativas, sectores de la salud pública y la agricultura, asociaciones profesionales y la industria farmacéutica.

La experiencia cubana

Como parte de los Estados miembros de la OMS, Cuba reconoce la importancia de un plan de acción nacional que tenga como objetivos estratégicos la prevención de la resistencia a los antimicrobianos. En tal

sentido, las autoridades gubernamentales han orientado la formación de un grupo nacional multisectorial que sea coordinado por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP), y que tenga como propósito el diseño e implementación de los mecanismos de vigilancia de todos los factores que intervienen en el desarrollo de la resistencia antimicrobiana, y con ello, el establecimiento de políticas efectivas de control y prevención de este problema de salud.⁸⁹

Cuba muestra varias fortalezas en el reconocimiento y enfrentamiento de la resistencia antimicrobiana. El país cuenta con un sistema único de salud dentro del cual se integran instituciones de alcance nacional que actúan como centros de referencia para el diagnóstico, intervención y prevención de la resistencia antimicrobiana.

El Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK) dirige y coordina la vigilancia de la resistencia antimicrobiana en los patógenos que se aíslan en los procesos infecciosos que se presentan en los enfermos atendidos en los distintos hospitales del país.

La actividad del IPK permitió la detección en Cuba de patógenos Gram-negativos causantes de infecciones nosocomiales productores de carbapenemasas tipo KPC y NDM-1.⁹⁰⁻⁹¹ EL IPK también ha llamado la atención sobre la prevalencia elevada dentro del país de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE).⁹²⁻⁹³ Igualmente se ha documentado la resistencia plasmídica transferible a fluoroquinolonas en aislamientos invasivos de *E. coli* extraintestinal mediada por los genes *qnr*. Asimismo, se ha reportado la resistencia de cepas de *Salmonella* a tetraciclina, ampicilina, doxiciclina, amoxicilina + ácido clavulánico y sulfas.⁹⁴ La multiresistencia afecta principalmente a *Salmonella typhimurium*.⁹⁴

El IPK también ha notificado la resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* a la penicilina, tetraciclina, ciprofloxacina y azitromicina, así como la sensibilidad disminuida a la ceftriaxona.⁹⁵ Es significativa la circulación dentro del país de *S. aureus* resistente a la meticilina.⁹⁶ También circulan *Enterococcus spp.* resistentes a glicopéptidos debido a genes VanA y VanB.⁹⁷ Asimismo, se ha notificado la circulación de *Mycobacterium tuberculosis* multidrogorresistente a predominio de individuos coinfectados con VIH-Sida.⁹⁸ Igualmente, se ha observado una tendencia al incremento de la resistencia a la penicilina de *Streptococcus pneumoniae* causante de meningitis entre los años 2007 – 2012.⁹⁹ La resistencia a la combinación penicilina-trimetoprim/sulfametoxazol y penicilina-eritromicina (21.1 % y 10.5 %, respectivamente) fueron los patrones más frecuentes.⁹⁹

Escherichia coli y *Klebsiella pneumoniae* son gérmenes aislados frecuentemente en la orina de pacientes con infecciones de vías urinarias. En un estudio retrospectivo completado en el Centro de Higiene, Epidemiología y Microbiología del municipio Güines (provincia Mayabeque), se encontró una resistencia aumentada de los dos gérmenes a los antibióticos ácido nalidíxico, cefotaxima, trimetoprim + sulfametoxazol y ceftazidima.¹⁰⁰ La tercera parte de las cepas de *Escherichia coli*, y casi la mitad de las de *Klebsiella pneumoniae*, mostraron resistencia a las cefalosporinas de tercera generación. Más de la mitad de las cepas de los dos gérmenes mostraron multidrogorresistencia.¹⁰⁰

El IPK ha notificado una mayor frecuencia de los microorganismos incluidos dentro del género *Aeromonas* en infecciones extraintestinales. En 44 cepas de *Aeromonas* aisladas de muestras de sangre que fueron remitidas al Laboratorio Nacional de Referencia de Enfermedades Diarreicas Agudas del IPK por 5 centros provinciales

de Higiene, Epidemiología y Microbiología del país, entre Enero del 2005 y Diciembre del 2006, las especies aisladas de *Aeromonas* presentaron patrones de resistencia común a los antibióticos carbenicilina, novobiocina, penicilina, ampicilina y meticilina.¹⁰¹

La red hospitalaria del país ha sido dotada para la identificación de bacterias resistentes y el monitoreo de la susceptibilidad corriente a los antibióticos de uso en el país.¹⁰² De esta manera, se tienen evidencias de la circulación institucional y territorial de bacterias resistentes, lo que contribuye a la realización de mejores diagnósticos y la adopción de políticas más ajustadas a las realidades epidemiológicas.¹⁰³⁻¹⁰⁹

El Instituto de Higiene, Microbiología y Epidemiología (INHEM) de La Habana es otra institución de alcance nacional que está involucrada en la vigilancia e intervención de la resistencia antimicrobiana en patógenos aislados en brotes de enfermedades transmitidas por alimentos (ETA). El INHEM ha identificado cepas de *Salmonella* y *Escherichia coli* aisladas en alimentos que han mostrado susceptibilidad reducida a las cefalosporinas de tercera generación.¹¹⁰⁻¹¹² Se ha confirmado en estas cepas la presencia de enzimas BLEE.¹¹³

Otro estudio completado con 74 cepas de *Escherichia coli* aisladas en alimentos involucrados en brotes de enfermedades transmitidas por alimentos (ETA) encontró que el 61.8 % de las cepas ensayadas exhibió resistencia a uno (o más) de los 11 antibióticos probados, y que el 64.7 % de las cepas resistentes lo fue a dos (o más) antibióticos.¹¹⁴ Si bien, en opinión de los autores, la resistencia antimicrobiana de las cepas estudiadas de *E. coli* no alcanza la magnitud que se ha reportado en otros países, el estudio demostró que Cuba no está exenta de este grave problema, y que se requiere del diseño e implementación de políticas adecuadas de uso de los antimicrobianos.¹¹⁴

Un tercer estudio identificó resistencia a la ampicilina y la tetraciclina de *Salmonella* y *Escherichia coli* aisladas de pescados y mariscos, mientras que *Staphylococcus* mostró un patrón de multiresistencia para el cloranfenicol, la eritromicina y la tetraciclina.¹¹⁵ En un cuarto estudio se encontraron las serovariedades *Salmonella enteritidis*, *Salmonella agona*, *Salmonella derby*, *Salmonella infantis*, y *Salmonella london* en 172 muestras de carnes frescas y procesadas aisladas entre Enero del 2012 y Marzo del 2020.¹¹⁶ Los aislados positivos representaron casi la mitad de los ensayos completados. Los aislados mostraron resistencia frente al ácido nalidíxico, la tetraciclina y la ampicilina.¹¹⁶

Por último, se estudió la resistencia antimicrobiana de las cepas de estafilococos coagulasa-positiva que se aislaron en alimentos y manipuladores de alimentos.¹¹⁷ Las cepas prevalentes fueron *S. aureus* (86.4 % de las cepas), *S. intermedius* (11.0 %), *S. schleiferi subsp.coagulans* (1.6 %) y *S. hycus* (0.9 %).¹¹⁷ El 56.1 % de las cepas fue resistente al menos a uno de los antibióticos probados.¹¹⁷ La penicilina (52.9 %), la eritromicina (30.3 %) y la tetraciclina (24.4 %) se correspondieron con los porcentajes mayores de resistencia.¹¹⁷ La quinta parte de las cepas de *S. aureus* fueron resistentes a la meticilina.¹¹⁷ El 62.9 % de las cepas aisladas fueron multiresistentes.¹¹⁷ Los patrones de resistencia antimicrobiana involucraron desde uno hasta cinco fármacos.¹¹⁷

Los estudios de la susceptibilidad antimicrobiana también se extienden a los alimentos importados. Sonali Rivera *et al.* (2017)¹¹⁸ identificaron *Salmonella enterica* subsp. *Entérica* en lotes de pollo de importación, como parte de los sistemas de vigilancia del Instituto de Medicina Veterinaria de Cuba para las importaciones de alimentos de origen animal destinadas al consumo humano. Las cepas aisladas mostraron altas tasas de resistencia

antimicrobiana.¹¹⁸ La tetraciclina, la ampicilina, la ceftazidima, la ceftriaxona, y el ácido nalidíxico fueron los antibióticos con las mayores tasas de resistencia antimicrobiana.¹¹⁸ Se reportaron perfiles de multiresistencia.¹¹⁸

El Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA): institución adscrita al Ministerio de Educación Superior (MES) de la República de Cuba,¹¹⁹ ha monitoreado la resistencia a los antimicrobianos en microorganismos aislados de animales de crianza.¹²⁰ En tal sentido, el CENSA ha documentado la presencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en exudados nasales de cerdos sanos, y de *Escherichia coli* productoras de BLEE en exudados rectales de aves y cerdos.¹²¹⁻¹²² Los estudios completados han permitido la detección de genes de resistencia a las sulfonamidas, las tetraciclinas, los aminoglicósidos, y los macrólidos.¹²¹⁻¹²² También se han descrito mutaciones en la región del genoma bacteriano que determina la resistencia a los quinolonas.¹²¹⁻¹²²

Las enterobacterias productoras de BLEE han sido identificadas en granjas y mataderos de la provincia cubana de Matanzas entre los años 2016 – 2017 mediante hisopados de las manos de los operarios, las superficies ambientales, y los instrumentos de trabajo; así como del canal anorrectal de animales aparentemente sanos.¹²³ Los genes *bla*_{CTX-M} y *bla*_{TEM}, fueron los detectados con más frecuencia.¹²³ Cuatro de las enterobacterias productoras de BLEE fueron también multiresistentes a quinolonas, tetraciclinas y aminoglicósidos.¹²³ El hallazgo de aislados productores de BLEE indica que los cerdos pueden servir como reservorios de genes de resistencia antimicrobiana contenidos en elementos móviles, los que, a su vez, se pueden propagar a través del contacto directo y a lo largo de la cadena de producción de alimentos.¹²³ Como apoyo a esta hipótesis, se han identificado

Staphylococcus aureus resistentes a la meticilina pertenecientes al clon USA 300 (ST8).¹²⁴ Como dicho clon se ha reportado también en pacientes hospitalizados, el hallazgo del mismo presupone la posible transmisión de la resistencia antimicrobiana entre animales y humanos.¹²⁴

Staphylococcus aureus ha sido identificado también en aislados de lesiones de mastitis bovina.¹²⁵⁻¹²⁶ Las cepas aisladas son productoras de biopelículas y hemolisinas, características éstas que aseguran una mayor supervivencia del microorganismo.¹²⁵⁻¹²⁶

Los trastornos respiratorios constituyen una de las principales causas de muerte en el sector avícola. La micoplasmosis aviar se incluye dentro de estas enfermedades, y tiene como agente causal a *Mycoplasma gallisepticum*. La antibioticoterapia es una de las medidas empleadas en el control de la enfermedad, y con ello, contribuye a la mejoría de los indicadores productivos y la reducción concomitante de las pérdidas económicas causadas por los brotes clínicos. Las quinolonas, las tetraciclinas y los macrólidos se encuentran entre los antibióticos más utilizados en la avicultura. Duque-Ortiz *et al.* (2017)¹²⁷ reportaron el incremento de la resistencia de los aislados de *Mycoplasma gallisepticum* frente a dos compuestos de la familia de las quinolonas que se emplean en el control de la micoplasmosis aviar.

El CENSA también ha reportado la presencia de cepas resistentes de *Pasteurella multocida* y *Streptococcus suis* aisladas en cerdos que cursan con procesos respiratorios.¹²⁸ Las cepas identificadas fueron sensibles a los antibióticos β -lactámicos y las quinolonas.¹²⁸ Sin embargo, estas cepas demostraron ser resistentes a la tetraciclina y la espectinomicina, a la vez que expresaron la formación de biopelículas y células persistentes, mecanismos éstos que contribuyen a tolerar estos antibióticos, lo

que explicaría los fracasos terapéuticos y la recurrencia de las infecciones.¹²⁸

El CENSA también colecta y procesa los datos sobre la resistencia antimicrobiana en animales domésticos y de crianza y engorde que se obtienen localmente en las diferentes provincias del país,¹²⁹⁻¹³³ a los fines de ofrecer una realidad epidemiológica nacional lo más abarcadora posible.

Las bacterias de origen ambiental han sido también objeto de investigación en Cuba. La contaminación de los ecosistemas acuícolas con bacterias resistentes ha sido considerada en la actualidad un problema de preocupación creciente.

El Centro de Investigaciones Científicas (CENIC) de La Habana ha documentado la presencia de bacterias multirresistentes de los géneros *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y *Neisseria* en muestras de agua y sedimentos del río Almendares.¹³⁴ El 96 % de las cepas fueron multirresistentes a los antibióticos ensayados.¹³⁴

La Universidad de La Habana ha estudiado también la presencia de microorganismos resistentes en sistemas acuícolas. Romeu Álvarez *et al.* (2013)¹³⁵ reportaron la presencia de *Escherichia coli* multirresistentes en muestras de agua colectadas en los ríos que atraviesan la ciudad de La Habana entre Febrero del 2008 y Junio del 2010. La quinta parte de las cepas identificadas demostró resistencia a uno (al menos) de los antibióticos ensayados.¹³⁵ La mayor resistencia se observó frente a la ampicilina, el sulfametoxazol-trimetropin, y la ciprofloxacina.¹³⁵ Un segundo estudio reveló la presencia en las aguas del río Almendares de bacterias resistentes a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación.¹³⁶ Los autores concluyeron que la presencia de bacterias de grupos de importancia clínica que demuestran multirresistencia a los antibióticos en esta corriente fluvial

constituye un importante problema de salud ecosistémica para gran parte de la población de la capital cubana.¹³⁶

Barroso González *et al.* (2021)¹³⁷ evaluaron la susceptibilidad a los antibióticos, y la producción de enzimas BLEE, de aislados de *Escherichia coli* procedentes de ecosistemas dulceacuícolas de La Habana provenientes de los ríos Almendares, Quibú y Luyanó de La Habana. El 65 % de los aislados de *Escherichia coli* fueron resistentes al menos a un antibiótico.¹³⁷ El fenotipo β -lactamasa de espectro extendido fue detectado en siete aislados, de los cuales cuatro fueron portadores del gen *bla*_{CTX-M-1}, mientras que otros tres presentaron el gen *bla*_{TEM}.¹³⁷ Los aislados de *Escherichia coli* productores de BLEE mostraron corresponsión a las familias de las tetraciclinas, quinolonas, aminoglucósidos y macrólidos.¹³⁷

Por su parte, Romeu Álvarez *et al.* (2016 – 2017)¹³⁸ determinaron los biotipos y la susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* de cepas de *Escherichia coli* aisladas de ríos de las provincias del Occidente del país. El 42 % de las cepas aisladas en los ríos de la ciudad de La Habana presentaron los biotipos 3 y 9 descritos por Crichton y Old (1982), mientras que el 67 % de las cepas aisladas en el río San Juan (provincia Artemisa) pertenecían a los biotipos 1 y 3; todos estos biotipos asociados con patotipos de la bacteria.¹³⁸ El 14 % de las cepas de *Escherichia coli* aisladas en los ríos de la ciudad de La Habana eran multirresistentes.¹³⁸

Cuba ha diseñado varias intervenciones orientadas a controlar, paliar, y eventualmente prevenir la resistencia antimicrobiana. La resistencia antimicrobiana encontrada entre los microorganismos reseñados tanto en los aislados de fluidos biológicos humanos como de alimentos y manos de manipuladores, y que se ha reseñado en los párrafos precedentes, apunta hacia la

posibilidad de la transferencia de genes codificantes entre ellos, cuestión que debe ser subsanada en futuras investigaciones.

Mediante el Programa Nacional de Medicamentos, el país promueve la prescripción y el uso racionales de los fármacos, con énfasis en algunos grupos de medicamentos, y donde se destacan los antimicrobianos por su importancia. En el país se realizan intervenciones reguladoras del uso de los medicamentos como la restricción de la prescripción a listas limitadas de ellos y determinadas especialidades médicas;¹³⁹⁻¹⁴⁰ intervenciones gerenciales a través de existencia y gestión de los comités hospitalarios de farmacia y terapéutica,¹⁴¹ e intervenciones educacionales como la redacción de guías terapéuticas y para la práctica clínica en el uso correcto de antibióticos.¹⁴²⁻¹⁴³

Por otra parte, se despliegan programas contentivos de Buenas Prácticas de Manipulación, Elaboración y Producción de Alimentos en los servicios públicos de alimentación y cocina,¹⁴⁴⁻¹⁴⁵ y se imparten actividades educativas a manipuladores y elaboradores de alimentos sobre aquellas prácticas que minimizan la contaminación bacteriana de los alimentos.¹⁴⁶

El Instituto de Sanidad Animal, del Ministerio de la Agricultura (MINAGRI) de la República de Cuba, ha elaborado normativas y regulaciones para el uso de antimicrobianos en la Medicina veterinaria.¹⁴⁷⁻¹⁵⁰ Otras instituciones como el Comité Nacional de la Comisión del *Codex Alimentarius* de Cuba y el CENSA también conducen acciones para reducir el riesgo de la resistencia a los antimicrobianos en el país.

Por último, se ha de mencionar la propuesta de construcción de una red piloto para la vigilancia de la resistencia antimicrobiana en cepas patógenas y comensales de *Escherichia coli* de origen porcino, dado el peso del cerdo como fuente

importante de proteínas en la alimentación nacional.¹⁵¹

CONCLUSIONES

La aparición en los microorganismos de genes de resistencia a diferentes antibióticos no se puede evitar porque forma parte de un proceso evolutivo natural. Sin embargo, se puede limitar el aumento en la selección de bacterias que expresan dichos genes mediante el uso racional de los antimicrobianos. Para ello, se deben intervenir varios factores sociales, como la prescripción adecuada de antibióticos en seres humanos y el uso controlado en animales, la comercialización de estos fármacos en presupuestos que no estén basados en incentivos económicos, el diseño e implementación de políticas regulatorias, y la reducción de la incidencia de las enfermedades por deficiente higiene ambiental e insuficientes medidas preventivas de infecciones tanto en seres humanos como en animales, entre otras. El carácter global que ha adquirido la problemática de la resistencia a los antimicrobianos conllevaría el abordaje con un enfoque integrado en los contextos social, económico, cultural y político, y desde lo local, lo nacional y hasta lo internacional, por las implicaciones ecológicas que comporta en todos los ámbitos, la salud humana, la salud animal, la seguridad alimentaria y el medioambiente.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Los autores participaron a partes iguales en el diseño y completamiento de la presente revisión, la recolección y el análisis de las referencias, y la redacción del presente texto.

SUMMARY

Introduction: The effect of bacterial resistance to antimicrobials represents a risk to health, causes losses in agriculture production, and results in negative consequences for the resources supporting human life. **Objective:** To identify the main ecological and social implications of antimicrobial resistance. **Methods:** A narrative review was completed with information compiled from the international literature between January 2021 and July 2021 (both included). **Results:** Antimicrobial resistance is a natural biological phenomenon, in particular in those microbial species living without restrictions in the environment. However, inadequate use of antibacterials in the treatment of diseases in human beings and the agriculture production with farming, breeding and production animals leads to the selection of resistant microorganisms after exposure to these agents. In turn, resistant organisms can transfer such characteristics to other microorganisms, thus causing ecological as well as public health problems. Antimicrobial resistance acknowledges social factors such as inadequate prescription, distribution and dispensing of antimicrobials to both humans and animals, all of them resulting ultimately in the excessive use of these drugs. Antimicrobial resistance exhausts the resolutive capabilities of current medications, and forces the tireless development of new drugs with increasingly more limited use expectations. **Conclusions:** The appearance of genes of antimicrobial resistance in microorganisms cannot be prevented as it occurs naturally. However, the increase observed in the number and selection of bacterias expressing such genes can be limited by means of the rational use of antimicrobials, and the intervention of the social factors previously exposed through the controlled use, the merchandising without economic incentives, the adoption of regulatory policies, and the reduction (and the ultimate prevention) of the diseases caused by the deficient hygiene of the environments where humans as well as animals live and thrive. **Puig Peña Y, Leyva Castillo V, Carrera Vara JA.** On the ecological and social implications of the bacterial resistance to antimicrobials. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr*

2022;32(2):333-359. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Antimicrobial resistance / Ecology / Society / Gene transfer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Theuretzbacher U. Antibiotic innovation for future public health needs. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:713-7.
2. Kingston W. Antibiotics, invention and innovation. *Research Policy* 2000;29:679-710.
3. Laxminarayan R. The overlooked pandemic of antimicrobial resistance. *The Lancet* 2022; 399(10325):606-7.
4. Dadgostar P. Antimicrobial resistance: Implications and costs. *Infect Drug Resist* 2019;12:3903-10. Disponible en: <http://doi:10.2147/IDR.S234610>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
5. Sharma A, Singh A, Dar MA, Kaur RJ, Charan J, Iskandar K; *et al.* Menace of antimicrobial resistance in LMICs: Current surveillance practices and control measures to tackle hostility. *J Infect Public Health* 2022;15(2):172-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.12.008>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
6. Founou LL, Founou RC, Essack SY. Antimicrobial resistance in the farm-to-plate continuum: More than a food safety issue. *Future Science OA* 2021;7(5):FSO692. Disponible en: <http://doi:10.2144/fsoa-2020-0189>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
7. George A. Antimicrobial resistance, trade, food safety and security. *One Health* 2017;5:6-8. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.onehlt.2017.11.004>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.

8. Pulingam T, Parumasivam T, Gazzali AM, Sulaiman AM, Chee JY, Lakshmanan M; *et al.* Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. *Eur J Pharm Sci* 2022;170:106103. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.ejps.2021.106103>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
9. de Kraker ME, Stewardson AJ, Harbarth S. Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050? *PLoS Med* 2016;13(11):e1002184. Disponible en: <http://doi:10.1371/journal.pmed.1002184>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
10. Roope LSJ, Smith RD, Pouwels KB, Buchanan J, Abel L, Eibich P; *et al.* The challenge of antimicrobial resistance: What economics can contribute. *Science* 2019;364(6435):eaau4679. Disponible en: <http://doi:10.1126/science.aau4679>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
11. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *The Lancet* 2022;399(10325):629-55. Disponible en: [http://doi:10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](http://doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0). Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022. Erratum in: *The Lancet* 2022;400(10358):1102.
12. Howell L. The dangers of hubris on human health. En: *Global risks 2013*. World Economic Forum. Geneva [Switzerland]: 2013. pp 28-35.
13. Burki TK. Superbugs: An arms race against bacteria. *The Lancet Respir Med* 2018;6(9):668. Disponible en: [http://doi:10.1016/S2213-2600\(18\)30271-6](http://doi:10.1016/S2213-2600(18)30271-6). Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
14. Gelband H, Miller Petrie M, Pant S, Gandra S, Levinson J, Barter D; *et al.* The state of the world's antibiotics 2015. *Wound Healing South Afr* 2015;8:30-4.
15. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: Part 1: Causes and threats. *Pharm Ther* 2015; 40:277-83.
16. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: Part 2: Management strategies and new agents. *Pharm Ther* 2015;40:344-52.
17. Engström A. Antimicrobial resistance as a creeping crisis. En: *Understanding the creeping crisis* [Editores: Boin A, Ekengren M, Rhinard M]. Palgrave Macmillan. Cham: 2021. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-70692-0_2. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
18. European Food Safety Authority. European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union Summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2019-2020. *EFSA J* 2022;20(3):e07209. Disponible en: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2022.7209>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
19. Sharma M, Walia K, Bansal N. Unmet needs for management of drug-resistant infections: Low- and middle-income countries' viewpoint. *Drug Target Insights* 2022;16:78-80. Disponible en: <http://doi:10.33393/dti.2022.2532>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
20. Rashmi S, Chaman LS, Bhuvneshwar K. Antibacterial resistance: Current problems and possible solutions. *Indian J Med Sci* 2005;59:120-9. Disponible en: [http://doi:10.1016/s1473-3099\(13\)70318-9](http://doi:10.1016/s1473-3099(13)70318-9). Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
21. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N; *et al.* Antibiotic resistance: The need for global solutions. *The Lancet Infect Dis* 2013;13(12):1057-98. Disponible en: <http://doi:10.1016/s1473->

- [3099\(13\)70318-9](#). Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
22. Morrison L, Zembower TR. Antimicrobial resistance. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2020;30:619-35. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.giec.2020.06.004>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
 23. da Silva JB Jr, Espinal M, Ramón-Pardo P. Antimicrobial resistance: Time for action. *Rev Panam Salud Publica* 2020; 44:e131. Disponible en: <http://doi:10.26633/RPSP.2020.131>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
 24. Primo MG, Guilarde AO, Martelli CM, Batista LJ, Turchi MD. Healthcare-associated *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: Length of stay, attributable mortality, and additional direct costs. *Braz J Infect Dis* 2012; 16(6):503-9. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.bjid.2012.10.001>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
 25. Irfan M, Almotiri A, AlZeyadi ZA. Antimicrobial resistance and its drivers-A review. *Antibiotics [Basel]* 2022; 11(10):1362. Disponible en: <http://doi:10.3390/antibiotics11101362>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
 26. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A; *et al.* Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet* 2016;387(10014):176-87.
 27. Nassar H, Abu-Farha R, Barakat M, Alefishat E. Antimicrobial stewardship from health professionals' perspective: Awareness, barriers, and level of implementation of the program. *Antibiotics [Basel]* 2022;11(1):99. Disponible en: <http://doi:10.3390/antibiotics11010099>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
 28. Quirós RE, Bardossy AC, Angeleri P, Zurita J, Espinoza WRA, Carneiro M; *et al.*; for the PROA-LATAM Project Group. Antimicrobial stewardship programs in adult intensive care units in Latin America: Implementation, assessments, and impact on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2022;43: 181-90.
 29. Larsson DGJ, Flach CF. Antibiotic resistance in the environment. *Nat Rev Microbiol* 2022;20(5):257-69. Disponible en: <http://doi:10.1038/s41579-021-00649-x>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
 30. Vikesland PJ, Pruden A, Alvarez PJJ, Aga D, Bürgmann H, Li XD; *et al.* Toward a comprehensive strategy to mitigate dissemination of environmental sources of antibiotic resistance. *Environm Sci Technol* 2017;51(22): 13061-9. Disponible en: <http://doi:10.1021/acs.est.7b03623>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
 31. Bennani H, Mateus A, Mays N, Eastmure E, Stärk KDC, Häsler B. Overview of evidence of antimicrobial use and antimicrobial resistance in the food chain. *Antibiotics [Basel]* 2020;9(2):49. Disponible en: <http://doi:10.3390/antibiotics9020049>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
 32. Puig Peña Y, Leyva Castillo V, Illnait Zaragozaí MT. Sobre la presencia de bacterias resistentes a los antimicrobianos en la cadena alimentaria. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2022;32:139-51.
 33. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial resistance in bacteria: Mechanisms, evolution, and persistence. *J Mol Evol* 2020;88:26-40.

34. Michael CA, Gillings MR, Blaskovich MA, Franks AE. The antimicrobial resistance crisis: An inadvertent, unfortunate but nevertheless informative experiment in evolutionary biology. *Front Ecol Evol* 2021;9:692674. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fevo.2021.692674/full>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
35. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: Past, present and future. *Curr Op Microbiol* 2019;51:72-80.
36. Gaynes R. The discovery of penicillin- New insights after more than 75 years of clinical use. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(5):849-53. Disponible en: <http://doi:10.3201/eid2305.161556>. Fecha de última visita: Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
37. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol* 2010;1:134. Disponible en: <http://doi:10.3389/fmicb.2010.00134>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
38. Khachatourians GG. Agricultural use of antibiotics and the evolution and transfer of antibiotic-resistant bacteria. *CMAJ* 1998;159:1129-36.
39. Dibner JJ, Richards JD. Antibiotic growth promoters in agriculture: History and mode of action. *Poultry Science* 2005;84:634-43.
40. Moore PR, Evenson A, Luckey TD, McCoy E, Elvehjem EA, Hart EB. Use of sulphasuccidine, streptothricin and streptomycin in nutrition studies with the chick. *J Biol Chem* 1946;165:437-41.
41. Gonzalez Ronquillo M, Vargas-Bello-Pérez E. Editorial: The use of growth promoters and their alternatives in livestock production. *Front Vet Sci* 2022; 9:945308. Disponible en: <http://doi:10.3389/fvets.2022.945308>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
42. Swann MM, Baxter KL, Field HI; for the Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine. Report of the Joint Committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. Her Majesty Stationery Office. London: 1969.
43. Akiba T, Koyama K, Ishiki Y, Kimura S, Fukushima T. On the mechanism of the development of multiple-drug-resistant clones of *Shigella*. *Jpn J Microbiol* 1960; 4:219-27.
44. Watanabe T. Infectious heredity of multiple drug resistance in bacteria. *Bacteriol Rev* 1963;27:87-115.
45. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010;74(3):417-33. Disponible en: <http://doi:10.1128/MMBR.00016-10>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
46. Wang HH, Manuzon M, Lehman M, Wan K, Luo H, Wittum TE; *et al*. Food commensal microbes as a potentially important avenue in transmitting antibiotic resistance genes. *FEMS Microbiol Letters* 2006;254:226-31.
47. Austin DJ, Kakehashi M, Anderson RM. The transmission dynamics of antibiotic-resistant bacteria: The relationship between resistance in commensal organisms and antibiotic consumption. *Proc Roy Soc London Ser B Biol Sci* 1997;264(1388):1629-38.
48. Zhang L, Kinkelaar D, Huang Y, Li Y, Li X, Wang HH. Acquired antibiotic resistance: Are we born with it? *Appl Environm Microbiol* 2011;77:7134-41.
49. Bennett PM. Plasmid encoded antibiotic resistance: Acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Brit J Pharmacol* 2008;153(1 Suppl): S347-S357.

50. Adam M, Murali B, Glenn NO, Potter SS. Epigenetic inheritance based evolution of antibiotic resistance in bacteria. *BMC Evol Biol* 2008;8:52. Disponible en: <http://doi:10.1186/1471-2148-8-52>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
51. Zhuang M, Achmon Y, Cao Y, Liang X, Chen L, Wang H; *et al.* Distribution of antibiotic resistance genes in the environment. *Environm Pollut* 2021; 285:117402. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.envpol.2021.117402>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
52. Wright GD. Antibiotic resistance in the environment: A link to the clinic? *Curr Op Microbiol* 2010;13:589-94.
53. Perry JA, Wright GD. The antibiotic resistance "mobilome": Searching for the link between environment and clinic. *Front Microbiol* 2013;4:138. Disponible en: <http://doi:10.3389/fmicb.2013.00138>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
54. Wright GD. The antibiotic resistome. *Expert Op Drug Discovery* 2010;5: 779-88.
55. Nesme J, Simonet P. The soil resistome: A critical review on antibiotic resistance origins, ecology and dissemination potential in telluric bacteria. *Environm Microbiol* 2015;17:913-30.
56. Wright GD. Environmental and clinical antibiotic resistomes, same only different. *Curr Op Microbiol* 2019;51: 57-63.
57. Cui T, Zhang S, Ye J, Gao L, Zhan M, Yu R. Distribution, dissemination and fate of antibiotic resistance genes during sewage sludge processing. A review. *Water Air Soil Pollut* 2022;233:138. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11270-022-05597-7>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
58. Lau CH, van Engelen K, Gordon S, Renaud J, Topp E. Novel antibiotic resistance determinants from agricultural soil exposed to antibiotics widely used in human Medicine and animal farming. *Appl Environ Microbiol* 2017;83(16): e00989-17. Disponible en: <http://doi:10.1128/AEM.00989-17>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
59. Kivits T, Broers HP, Beeltje H, van Vliet M, Griffioen J. Presence and fate of veterinary antibiotics in age-dated groundwater in areas with intensive livestock farming. *Environm Pollut* 2018;241:988-98.
60. Jabbar A. Microbiological evaluation of antibiotic residues in meat, milk and eggs. *J Microbiol Biotechnol Food Sci* 2013;2:2349-54.
61. Arsène MMJ, Davares AKL, Viktorovna PI, Andreevna SL, Sarra S, Khelifi I, Sergueïevna DM. The public health issue of antibiotic residues in food and feed: Causes, consequences, and potential solutions. *Vet World* 2022;15(3):662-71. Disponible en: <http://doi:10.14202/vetworld.2022.662-671>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
62. Zalewska M, Błażejewska A, Czapko A, Popowska M. Antibiotics and antibiotic resistance genes in animal manure-Consequences of its application in agriculture. *Front Microbiol* 2021;12: 610656. Disponible en: <http://doi:10.3389/fmicb.2021.610656>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
63. Chen J, Sun R, Pan C, Sun Y, Mai B, Li QX. Antibiotics and food safety in aquaculture. *J Agric Food Chem* 2020; 68:11908-19.
64. Berndtson AE. Increasing globalization and the movement of antimicrobial resistance between countries. *Surg Infect* 2020;21:579-85.

65. Morehead MS, Scarbrough C. Emergence of global antibiotic resistance. *Prim Care* 2018;45(3):467-84. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.pop.2018.05.006>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
66. Chokshi A, Sifri Z, Cennimo D, Horng H. Global contributors to antibiotic resistance. *J Glob Infect Dis* 2019;11(1):36-42. Disponible en: http://doi:10.4103/jgid.jgid_110_18. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022. Erratum in: *J Glob Infect Dis* 2019;11(3):131.
67. Butler CC, Hood K, Verheij T, Little P, Melbye H, Nuttall J; *et al.* Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: Prospective study in 13 countries. *BMJ* 2009;338:b2242. Disponible en: <http://doi:10.1136/bmj.b2242>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
68. Blaser MJ, Melby MK, Lock M, Nichter M. Accounting for variation in and overuse of antibiotics among humans. *Bioessays* 2021;43(2):e2000163. Disponible en: <http://doi:10.1002/bies.202000163>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
69. Gianino MM, Lenzi J, Bonaudo M, Fantini MP, Ricciardi W, Damiani G. Predictors and trajectories of antibiotic consumption in 22 EU countries: Findings from a time series analysis (2000-2014). *PLoS One* 2018;13(6):e0199436. Disponible en: <http://doi:10.1371/journal.pone.0199436>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
70. Zetts RM, Stoesz A, Smith BA, Hyun DY. Outpatient antibiotic use and the need for increased antibiotic stewardship efforts. *Pediatrics* 2018;141(6):e20174124. Disponible en: <http://doi:10.1542/peds.2017-4124>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
71. Knight GM, Costelloe C, Murray KA, Robotham JV, Atun R, Holmes AH. Addressing the unknowns of antimicrobial resistance: Quantifying and mapping the drivers of burden. *Clin Infect Dis* 2018;66:612-6.
72. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro M, Lepe JA, Jimenez-Parrilla F, Cordero E; *et al.*; for the PRIOAM Team. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:82-8.
73. Pulcini C, Gyssens IC. How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices. *Virulence* 2013;4:192-202.
74. Edwards SE, Morel CM, Busse R, Harbarth S. Combatting antibiotic resistance together: How can we enlist the help of industry? *Antibiotics* [Basel] 2018;7(4):111. Disponible en: <http://doi:10.3390/antibiotics7040111>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
75. Morel CM, Lindahl O, Harbarth S, de Kraker ME, Edwards S, Hollis A. Industry incentives and antibiotic resistance: An introduction to the antibiotic susceptibility bonus. *J Antibiot* 2020;73:421-8.
76. Belachew SA, Hall L, Erku DA, Selvey LA. No prescription? No problem: Drivers of non-prescribed sale of antibiotics among community drug retail outlets in low and middle income countries: a systematic review of qualitative studies. *BMC Public Health* 2021;21(1):1056. Disponible en: <http://doi:10.1186/s12889-021-11163-3>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
77. World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use

- surveillance system (GLASS) report 2021. Geneva: 2022.
78. Auta A, Hadi MA, Oga E, Adewuyi EO, Abdu-Aguye SN, Adeloye D; *et al.* Global access to antibiotics without prescription in community pharmacies: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2019;78:8-18.
79. Sakeena MHF, Bennett AA, McLachlan AJ. Non-prescription sales of antimicrobial agents at community pharmacies in developing countries: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 2018;52:771-82.
80. Magouras I, Carmo LP, Stärk KDC, Schüpbach-Regula G. Antimicrobial usage and -resistance in livestock: Where should we focus? *Front Vet Sci* 2017;4:148. Disponible en: <http://doi:10.3389/fvets.2017.00148>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
81. Silbergeld EK, Graham J, Price LB. Industrial food animal production, antimicrobial resistance, and human health. *Annu Rev Public Health* 2008;29:151-69.
82. Xu C, Kong L, Gao H, Cheng X, Wang X. A review of current bacterial resistance to antibiotics in food animals. *Front Microbiol* 2022;13:822689. Disponible en: <http://doi:10.3389/fmicb.2022.822689>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
83. Sutton P, Wallinga D, Perron J, Gottlieb M, Sayre L, Woodruff T. Reproductive health and the industrialized food system: A point of intervention for health policy. *Health Aff [Millwood]* 2011;30(5):888-97. Disponible en: <http://doi:10.1377/hlthaff.2010.1255>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
84. Wielinga PR, Jensen VF, Aarestrup FM, Schlundt J. Evidence-based policy for controlling antimicrobial resistance in the food chain in Denmark. *Food Control* 2014;40:185-92.
85. Jespersen LM, Baggesen DL, Fog E, Halsnæs K, Hermansen JE, Andreasen L; *et al.* Contribution of organic farming to public goods in Denmark. *Organic Agriculture* 2017;7:243-66.
86. Tang KL, Caffrey NP, Nóbrega DB, Cork SC, Ronksley PE, Barkema HW; *et al.* Examination of unintended consequences of antibiotic use restrictions in food-producing animals: Sub-analysis of a systematic review. *One Health* 2019;7:100095. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.onehlt.2019.100095>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
87. Harring N, Krockow EM. The social dilemmas of climate change and antibiotic resistance: An analytic comparison and discussion of policy implications. *Humanit Soc Sci Commun* 2021;8:125(2021). Disponible en: <https://doi.org/10.1057/s41599-021-00800-2>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
88. Behdinan A, Hoffman SJ, Pearcey M. Some global policies for antibiotic resistance depend on legally binding and enforceable commitments. *J Law Med Ethics* 2015;43(3 Suppl):S68-S73.
89. Quiñones Pérez D. Resistencia antimicrobiana: Evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud". *Rev Cubana Med Trop* 2017;69(3):1-17. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602017000300009&lng=es. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
90. Quiñones D, Hart M, Espinosa F, Garcia S, Carmona Y, Ghosh S; *et al.* Emergence of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates producing KPC-2 carbapenemase in Cuba. *New Microbes* *New Infect* 2014;2:123-6. Disponible en:

- <http://doi:10.1002/nmi2.54>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
91. Yu H, González Molina MK, Carmona Cartaya Y, Hart Casares M, Aung MS, Kobayashi N, Quiñones Pérez D. Multicenter study of carbapenemase-producing enterobacteriales in Havana, Cuba, 2016-2021. *Antibiotics* [Basel] 2022;11(4):514. Disponible en: <http://doi:10.3390/antibiotics11040514>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
92. Quiñones Pérez D, Carmona Cartaya Y, Zayas Illas A, Abreu Capote M, Salazar Rodríguez D, García Giro S; *et al.* Resistencia antimicrobiana en aislamientos clínicos de *Klebsiella spp.* y producción de beta-lactamasas de espectro extendido en hospitales de Cuba. *Rev Cubana Med Trop* 2014;66:386-99.
93. González L, Ramos A, Nadal L, Morffi J, Hernández E, Álvarez AB; *et al.* Identificación fenotípica y molecular de β -lactamasas de espectro extendido TEM y SHV producidas por *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.* aislados clínicos de hospitales. *Rev Cubana Med Trop* 2007;59(1):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07602007000100010&script=sci_arttext. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
94. Cabrera R, Ruiz J, Ramírez M, Bravo L, Fernández A, Aladueña A; *et al.* Dissemination of *Salmonella enterica* serotype Agona and multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium in Cuba. *An J Trop Med Hyg* 2006;74:1049-53.
95. Hernandez J, Llorente CA, Llanes R, Pérez J, Sosa J. Susceptibilidad antimicrobiana y perfil plasmídico en cepas de *Neisseria gonorrhoeae* aisladas en Cuba. *Bioquímica* 2002;27(3):69-74. Disponible en:
- <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57627302>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
96. Toraño G, Monzote A. Meticillin-resistant *S. aureus* in Cuba. *The APUA-Newsletter* 2013;3(3):20-1.
97. Quiñones D, Abreu M, Marrero D, Llop A, Campo R, Kobayashi N. Report from National Surveillance Program (2000-2009) of *Enterococcus* in Cuba: Phenotype and genotype studies. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(Suppl 5A):S1-S895.
98. Lemus D, Echemendía M, Díaz R, Llanes MJ, Suárez L, Marrero A. Antituberculosis drug resistance in pulmonary isolates of *Mycobacterium tuberculosis*, Cuba 2012-2014. *MEDICC Review* 2017;19:10-5.
99. Toraño-Peraza G, Pías-Solis L, Abreu-Capote M, Rodríguez-Ortega M, Dickinson-Meneses F, Varcárcel-Sánchez M. Serotipos y resistencia antimicrobiana de aislamientos meníngeos de *Streptococcus pneumoniae*. Cuba, 2007-2012. *Vaccinmonitor* 2014;23:117-23.
100. Cabrera Rodríguez LE, Díaz Rigau L, Díaz Oliva S, Carrasco Miraya A, Ortiz García G. Multirresistencia de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* provenientes de pacientes con infección del tracto urinario adquirida en la comunidad. *Rev Cubana Med Gen Integ* 2019;35(1):26-40. Disponible en: <http://revmgi.sld.cu/index.php/mgi/articulo/view/814>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
101. Bravo-Fariñas L, Cabrera-Rodríguez LE, Margarita-Ramírez M, Llop-Hernández A, Verdecia-Pérez J, Borrego-Hernández G, Fernández-Abreu A. Resistencia antimicrobiana en cepas de *Aeromonas spp.* aisladas de pacientes con bacteriemia. *Revista Biomédica* 2007;18:176-81.

102. Serra Valdés MÁ. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Rev Habanera Ciencias Médicas* 2017; 16:402-49.
103. Cutié-Aragón Y, Bello-Fernández Z, Pacheco-Pérez Y, Laffita-Matos R, Ochoa-Sánchez A. Resistencia antimicrobiana en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos de un hospital general, 2020. *Rev Electrónica Dr Zoilo E Marinello Vidaurreta [Las Tunas]* 2022;47(2):0-0. Disponible en: <https://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/3035>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
104. Bello-Fernández Z, Tamayo-Pérez R, Pacheco-Pérez Y, Puente-González S, Almaguer-Esteve M. Resistencia antimicrobiana en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. *Rev Electrónica Dr Zoilo E Marinello Vidaurreta [Las Tunas]*. 2018 [citado 19 Jul 2023]; 43 (6) Disponible en: <https://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1598>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
105. Marrero Escalona JL, Leyva Toppes M, Castellanos Heredia JE. Infección del tracto urinario y resistencia antimicrobiana en la comunidad. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2015;31(1): 78-84. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252015000100011&lng=es. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
106. Brito Rojas E, Lovelle Jiménez C, Almeida Guerra DZ, Ramírez Castillo RA, Castillo Álvarez LL. Resistencia antimicrobiana en pacientes con infección del tracto urinario. *Multimed [Granma]* 2021;25(6):e1481. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182021000600002&lng=es. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
107. Madruga-Fernández M, Cepero-Borrego M. Vigilancia microbiológica de la resistencia bacteriana en *Staphylococcus* meticilina-resistente. Hospital Universitario “General Calixto García”. 2015-2017. *Rev Panorama Cuba Salud* 2019;14(1):33-40. Disponible en: <https://revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/887>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
108. Petrovich-Pashkov E, Vázquez-Ríos L, Martínez-Pentón V, Dordoves-Madrado A. Sobre la sensibilidad de las cepas clínicas de estafilococos al cloramfenicol y tetraciclina en la provincia de Santiago de Cuba. *Rev Cubana Medicina* 2020;18(1):0-0. Disponible en: <https://revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/1252>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
109. Cabrera-Rodríguez L, Miralles-Suarez A, Ones-Roque R, Torres-Herrera Y, Pantaleón-Hernández M. Variación de la susceptibilidad a antimicrobianos en aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* de pacientes hospitalizados. *Rev Cubana Med Trop* 2023;74(3):0-0. Disponible en: <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/921>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
110. Puig Peña Y, Espino Hernández M, Leyva Castillo V. Resistencia antimicrobiana en *Salmonella* y *E. coli* aisladas de alimentos: Revisión de la literatura. *Rev Panorama Cuba Salud* 2011;6:30-8.
111. Puig Y, Espino M, Leyva V, Martino T, Méndez D, Soto P; *et al.* Susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Salmonella spp.* de origen clínico y

- alimentario. Rev Panam Infectol 2007; 9:12-6.
112. Espino M, Puig Y, Leyva V, Martino T, Méndez D, Soto P; *et al.* Resistencia a los antimicrobianos en cepas de *Salmonella* y *E. coli* aisladas de alimentos, Cuba 2004-2007. Rev Panam Infectol 2010;12:37-43.
113. Peña YP, Castillo VL, Tejedor AR, Illnait ZMT, Aportela LN, Camejo JA; *et al.* Antimicrobial resistance in bacteria isolated in foods in Cuba. MEDICC Review 2020;22(3):p41-p45. Disponible en: <https://doi.org/10.37757/MR2020.V22.N3.9>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
114. Peña YP, Castillo VL, López NA, González NC, Márquez YF, Rodríguez PS. Serogrupos y resistencia antimicrobiana de cepas de *Escherichia coli* aisladas en alimentos procedentes de brotes de enfermedades diarreicas. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2014; 24:161-71.
115. Puig Peña Y, Leyva Castillo V, Aportela López N, Camejo Jardines A, Tejedor Areas R. Resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas de pescados y mariscos. Rev Habanera Ciencias Médicas 2019;18:500-12.
116. Peña YP, Castillo VL, Arias RT, Zaragoz MTI, Márquez YF, Jardines AC. Susceptibilidad antimicrobiana y serovariedades de *Salmonella* aisladas en carnes y productos cárnicos. Rev Habanera Ciencias Médicas 2021;20: 1-14.
117. Peña YP, Hernández ME, Castillo VL, López NA, Muñoz YP, Rodríguez PS. Resistencia antimicrobiana en cepas de estafilococos coagulasa positiva aisladas en alimentos y manipuladores. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2015; 25:245-60.
118. Sonali Rivera Corona M, Granda Ana E, Felipe L, Bonachea H. Resistencia antimicrobiana en cepas de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* aisladas en carnes de aves importadas. Rev Salud Animal 2012;34(2):120-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-570X2012000200010&lng=es. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
119. Ceballos M, Tizol G, Ramírez R, Martín AI, Clergé L, Montes de Oca N. La investigación y la obtención de productos tangibles al servicio de la salud animal, vegetal y humana en el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (Censa). Rev Salud Animal 2009;31(1):56-59. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-570X2009000100012&lng=es. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
120. Espinosa Castaño I, Báez Arias M, Hernández Fillor RE, López Dorta Y, Lobo Rivero E, Corona-González B. Resistencia antimicrobiana en bacterias de origen animal: Desafíos para su contención desde el laboratorio. Rev Salud Animal 2019;41(3): e07. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-570X2019000300008&lng=es. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
121. Espinosa Castaño I, Área Báez M, Hernández Fillor RE, Marrero-Moreno CM, López Dorta Y, Perrent V, Alfonso P. Bacterias comensales vehículos para diseminación de genes de multiresistencia en animales destinados a la producción de alimentos en Cuba. Memorias de la Convención de Salud de La Habana. La Habana: 2012. Disponible en: <https://convencionsalud.sld.cu/index.php/convencionsalud22/2022/paper/viewPD>

- [FInterstitial/1671/735](#). Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
122. Baez M, Espinosa I, Collaud A, Miranda I, Montano DDLN, Feria AL, Perreten V. Genetic features of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from poultry in Mayabeque province, Cuba. *Antibiotics* 2021;10(2):107. Disponible en: <http://doi:10.3390/antibiotics10020107>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
123. Marrero-Moreno CM, Mora-Llanes M, Hernández-Fillor RE, Báez-Arias M, García-Morey T, Espinosa-Castaño I. Identificación de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) en instalaciones porcinas de la provincia Matanzas. *Rev Salud Animal* 2017; 39(3):0-0. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0253-570X2017000300006&lng=es>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
124. Baez M, Collaud A, Espinosa I, Perreten V. MRSA USA300, USA300-LV and ST5-IV in pigs, Cuba. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49(2):259-61. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.12.001>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
125. Peña J, Uffo O. Producción de biofilme en genotipos de *Staphylococcus aureus* aislados de mastitis bovina en Cuba. *Rev Salud Animal* 2013;35(3): 189-96. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0253-570X2013000300007&lng=es>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
126. Peña Rodríguez J. Caracterización fenotípica y genotípica de *Staphylococcus aureus* aislado de mastitis bovina en Cuba. *Rev Salud Animal* 2014;36(3):208. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0253-570X2014000300012&lng=es>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
127. Duque-Ortiz A, Pérez-Castillo A, Lobo-Rivero E. Resistencia antimicrobiana de aislados cubanos de *Mycoplasma gallisepticum*. *Rev Salud Animal* 2017;39(1):28-34. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0253-570X2017000100004&lng=es>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
128. Espinosa Castaño I, Báez Areas M, Marrero Moreno KM, Perreten V, Lobo E, Martínez S. Primeros hallazgos de resistencia antimicrobiana en especies de bacterias patógenas, zoonóticas y comensales en la producción porcina en Cuba. *Anales Academia Ciencias Cuba* 2018;8(1):0-0. Disponible en: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/368>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
129. de la Fé Rodríguez PY, Kiiru JN, Martin LO, Muñoz EC, Butaye P, Cox E, Goddeeris BM. Characterization and clonal grouping of pathogenic *Escherichia coli* isolated from intestinal contents of diarrheic piglets in Villa Clara province, Cuba, according to their antibiotic resistance and ERIC-PCR profiles. *Vet Microbiol* 2012;154(3-4):425-8. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.vetmic.2011.08.006>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
130. de la Fé Rodríguez PY, Coddens A, del Fava E, Cortiñas Abrahantes J, Shkedy Z, Maroto Martin LO; *et al.* High prevalence of F4+ and F18+ *Escherichia coli* in Cuban piggeries as determined by serological survey. *Trop Anim Health Prod* 2011;43(5):937-46. Disponible en: <http://doi:10.1007/s11250-011-9786-4>.

- Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
131. Vega-Hernández M, Rodríguez-Triana L, Díaz-Díaz M, Zambrano Gavilanes FE, Fimia-Duarte R, de la Fé-Rodríguez PY. Susceptibilidad antimicrobiana de *Salmonella* spp. aislada en animales domésticos de la provincia Villa Clara, Cuba. *Biotempo* 2020;17(1):11-22. Disponible en: <http://doi:10.31381/biotempo.v17i1.2972>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
132. de la Fé Rodríguez PY, Martín LOM, Muñoz EC, Imberechts H, Butaye P, Goddeeris BM, Cox E. Several enteropathogens are circulating in suckling and newly weaned piglets suffering from diarrhea in the province of Villa Clara, Cuba. *Trop Anim Health Prod* 2013;45:435-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11250-012-0236-8>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
133. Barreto Argilagos G, Rodríguez Torrens HDLC, Barreto Rodríguez HDLC. Antibiorresistencia en *Escherichia coli* enterotoxigénica inducida *in vitro* con cobre. *Rev Producción Animal* 2016;28(1):34-38. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2224-79202016000100006&lng=es&tlng=es. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
134. Martínez A, Cruz M, Veranes O, Carballo ME, Salgado I, Olivares S; *et al.* Resistencia a antibióticos y a metales pesados en bacterias aisladas del río Almendares. *Rev CENIC Ciencias Biológicas* 2010;41:1-10. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1812/181220509038.pdf>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
135. Romeu Álvarez B, Salazar Jiménez P, Lugo Moya D, Rojas Hernández NM, Eslava Campos CA. Susceptibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Escherichia coli* procedentes de ecosistemas dulceacuícolas. *Rev Cubana Med Trop* 2012;64(2):132-41. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602012000200003&lng=es. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
136. Arpajón-Peña Y, Doval-García R, Hernández-Carretero JG, Pérez-Cosme M, Llano-González Y. La antibiótico-resistencia de bacterias de importancia clínica aisladas del río Almendares, Cuba, abordada como problema de salud ecosistémica. *Univ Salud* 2014;16(1):58-66. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-71072014000100006&lng=en. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2022.
137. Barroso González P, Bocourt Pérez L, Lugo Moya D, Romeu Álvarez B. Detección de β -lactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli* aisladas de ecosistemas dulceacuícolas de La Habana. *Rev Cubana Med Trop* 2021;73(2):e577. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602021000200003&lng=es. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2022.
138. Romeu Álvarez B, Quintero Álvarez H, Rojas Hernández NM, Heydrich Pérez M. Biotipos y susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Escherichia coli* aisladas de muestras ambientales. *Rev Cubana Ciencias Biológicas* 2016 – 2017;5(2):1-9. Disponible en: <https://revistas.uh.cu/rccb/article/download/1328/1184>. Fecha de última visita: 19 de Marzo del 2022.
139. Díaz CG. Sobre la necesidad de la regulación del uso de los antimicrobianos. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2017;55:51-60.

140. Carbonell NA, Rojas TY. Estudio de utilización de medicamentos antimicrobianos, prescripción-indicación Revista Información Científica 2016; 95(3):487-96. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/5517/551762895014/html/>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
141. Arbesú Michelen MA. Control de la utilización de antibióticos en los hospitales cubanos. Rev Cubana Farmacia 2014;48:165-7.
142. Cires Pujó M, Freijoso Santiesteban E, Silva Herrera L, Vergara Fabián E, Cutié León E, Ortega Blanco M; *et al.* Guía para la práctica clínica de las infecciones vaginales. Rev Cubana Farmacia 2003;37(1):0-0. http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152003000100006&script=sci_arttext. Fecha de última visita: 19 de Marzo del 2022.
143. Cires Pujol M, Freijoso Santiesteban E, Vergara Fabián E, Machado O, Alfonso I, Salas Obregón L; *et al.* (2002). Guía para la práctica clínica en infecciones del tracto urinario. Rev Cubana Med Gen Integ 2002;18(2): 155-160. http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252002000200010&script=sci_arttext&tlng=pt. Fecha de última visita: 19 de Marzo del 2022.
144. Lorenzo TD, Gálvez MC. Las Buenas Prácticas de Manipulación de Alimentos en el hospital. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2015;25:162-83.
145. Lorenzo TD, Gálvez MC, Bueno FV, Izquierdo NV, Suárez AR. Impacto de la implementación de un Manual de Buenas Prácticas de Manipulación de Alimentos en hospitales pediátricos. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2013;23:235-45.
146. Anónimo. Educación alimentaria, nutricional e higiene de los alimentos. Manual de Capacitación. MINSAP Ministerio de Salud Pública. La Habana: 2004.
147. Norma Cubana NC 1097:2015. Buenas Prácticas de Uso de Productos Veterinarios. Oficina Nacional de Normalización. República de Cuba. La Habana: 2015.
148. Norma Cubana NC 604:2021. Límites máximos de residuos (LMR) y recomendaciones sobre la gestión de riesgos (RGR) para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos. Oficina Nacional de Normalización. República de Cuba. La Habana: 2021.
149. Resolución 881. Reglamento de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Expendio de Productos Veterinarios. MINAG Ministerio de la Agricultura. República de Cuba. La Habana: 2012. Disponible en: <https://www.gacetaoficial.gob.cu/es/resolucion-881-de-2012-de-ministerio-de-la-agricultura>. Fecha de última visita: 21 de Marzo del 2022.
150. Resolución número 3/2015. IMV Instituto de Medicina Veterinaria. MINAG Ministerio de la Agricultura. República de Cuba. La Habana: 2015.
151. Espinosa Castaño I, López Dorta Y, de la Fé PY, Lemes E, Hernández Fillor RE, Báez Arias M; *et al.* Taller Nacional: Propuesta de una red piloto para la vigilancia de resistencia antimicrobiana en cepas patógenas y comensales de *Escherichia coli* de origen porcino. Rev Salud Animal 2020;42(1): e04. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-570X2020000100010&lng=es. Fecha de última visita: 19 de Marzo del 2022.