

Antibióticos en medicina veterinaria y producción animal: resistencia y alternativas

Antibiotics in veterinary medicine and animal production: resistance and alternatives

DOI: 10.46932/sfjdv5n11-005

Received on: Sep 27th, 2024

Accepted on: Oct 18^h, 2024

José Maria Carrera-Chávez

Doctor en Ciencias Pecuarias

Institución: Universidad Autónoma de Ciudad Juárez

Dirección: Ciudad Juárez, Chihuahua, México

Correo electrónico: jose.carrera@uacj.mx

Diana Laura López-Medrano

Licenciada en Medicina Veterinaria Zootecnia

Institución: Universidad Autónoma de Ciudad Juárez

Dirección: Ciudad Juárez, Chihuahua, México

Correo electrónico: laumedlop17@gmail.com

Andrés Quezada-Casasola

Doctor en Ciencias

Institución: Universidad Autónoma de Ciudad Juárez

Dirección: Ciudad Juárez, Chihuahua, México

Correo electrónico: aquezada@uacj.mx

Mateo Fabian Itzá-Ortíz

Doctor en Ciencias

Institución: Universidad Autónoma de Ciudad Juárez

Dirección: Ciudad Juárez, Chihuahua, México

Correo electrónico: mateo.itza@uacj.mx

Romana Melba Rincón-Delgado

Doctora en Ciencias

Institución: Universidad Autónoma de Zacatecas

Dirección: General Enrique Estrada, Zacatecas, México

Correo electrónico: rmelbard@uaz.edu.mx

Carlos Fernando Aréchiga-Flores

PhD en Ciencia Animal

Institución: Universidad Autónoma de Zacatecas

Dirección: General Enrique Estrada, Zacatecas, México

Correo electrónico: arechiga.uaz@gmail.com

RESUMEN

Es indiscutible la importancia de los antibióticos (AB) para la salud humana y animal, así como en la producción de alimentos de origen animal. Sin embargo, su uso indiscriminado ha provocado que la resistencia a los AB (RAB) se convierta en una crisis global que puede alcanzar niveles catastróficos. Este

uso desmedido es especialmente grave en la medicina veterinaria y la producción animal, donde se utilizan cerca del doble que en humanos, por lo que se requieren medidas efectivas para controlar esta situación. Por ello, se proponen alternativas para sustituir los AB para aplicación terapéutica y profiláctica, con resultados y perspectivas variables. El concepto “Una Salud” busca concientizar al personal médico, y a la población en general, de que es necesario actuar en conjunto para llevar a cabo acciones efectivas que contribuyan a superar esta amenaza a la salud pública global. El objetivo de esta revisión fue resumir el conocimiento actual sobre las causas y alternativas para el control de la RAB, y su impacto en la salud humana, animal y ambiental.

Palabras clave: Antibióticos, Veterinaria, Producción Animal, Resistencia Antibiótica, Alternativas, Una Salud.

ABSTRACT

The importance of antibiotics (AB) for human and animal health, as well as in the production of foods of animal origin, is indisputable. However, their indiscriminate use has caused AB resistance (ABR) to become a global crisis that can reach catastrophic levels. This excessive use is especially serious in veterinary medicine and animal production, where they are used almost twice as much as in humans, so effective measures are required to control this situation. Therefore, alternatives are used and proposed to replace AB for therapeutic and prophylactic application, with variable results and perspectives. The “One Health” concept aims to raise awareness among medical personnel and the general population that it is necessary to act together to carry out effective actions that contribute to overcoming this threat to global public health. The objective of this review was to summarize current knowledge regarding the causes and alternatives for the control of ABR, and its impact on human, animal and environmental health.

Keywords: Antibiotics, Veterinary, Animal Production, Antibiotic Resistance, Alternatives, One Health.

1 INTRODUCCIÓN

Los antibióticos (AB) son sustancias producidas naturalmente o sintetizadas en laboratorio, capaces de matar o inhibir microorganismos (Bacanli y Başaran, 2019). Son de gran importancia para la salud humana y animal, por lo que cada año se producen varias toneladas; esta demanda ha reducido su costo, ocasionado un uso indiscriminado (Usui *et al.*, 2022), especialmente en países de bajo y medio ingreso (PBMI), donde además existe la venta de fármacos libres de patentes, en los que muchas veces la calidad de los mismos es dudosa (Dadgostar, 2019; Amábile-Cuevas, 2021).

Aunque la penicilina estuvo disponible para uso masivo en 1941, ya en 1940 se reportó resistencia (Aslam *et al.*, 2018); lo mismo ha ocurrido con fármacos como las sulfonamidas, aminoglucósidos, meticilina, fluoroquinolonas (Zaman *et al.*, 2017) y vancomicina (Sengupta *et al.*, 2013). Recientemente, la generación de nuevos antimicrobianos prácticamente se ha detenido y en cambio se están desarrollando programas para controlar la resistencia a los AB (RAB) haciendo hincapié en su uso correcto, especialmente en animales de producción, ya que esto representa un riesgo para la salud humana por la transferencia de microorganismos resistentes a través del consumo de los productos de origen animal

(Abdalhamed *et al.*, 2021), además de que los AB utilizados en medicina veterinaria son los mismos que en medicina humana (Haulisah *et al.*, 2021).

Por otro lado, la sobrepoblación, la facilidad para la movilización internacional de humanos y animales (Amábile-Cuevas, 2021), la escasa sanidad y falta de acceso a agua limpia, el acceso a AB sin restricción en algunos países (Chowdhury *et al.*, 2021) y su utilización como promotores de crecimiento en ganadería, la alta incidencia y medidas deficientes de prevención y control de enfermedades (Kumar *et al.*, 2021), la falta de un sistema de disposición de residuos, y sobre todo, un uso excesivo e irresponsable contribuyen significativamente a generar la RAB (WHO, 2023). Además, esto puede generar resistencia no solo a un compuesto, sino a otros de la misma clase estructuralmente relacionados (Zaman *et al.*, 2017), aunado a que las bacterias resistentes pueden transmitirse entre animales, humanos y el medio ambiente (Abdalhamed *et al.*, 2021). Por todo esto, la RAB es una amenaza a la salud pública global (Aslam *et al.*, 2018; Dadgostar, 2019). El objetivo de esta revisión es discutir la importancia, causas y alternativas para el control de la RAB, así como su impacto en la salud humana, animal y en el medio ambiente.

2 USOS DE LOS ANTIBIÓTICOS EN LA SALUD Y PRODUCCIÓN ANIMAL

En medicina veterinaria, los AB se utilizan principalmente para tratar enfermedades, lo que permite la salud y el bienestar animal, usándose hasta en un 80% en producciones pecuarias intensivas (Aslam *et al.*, 2018; Bacanlı y Başaran, 2019; Mbarga *et al.*, 2022). En mascotas, que están en contacto cercano con humanos, en ocasiones se aplican AB para administración en humanos (Makita *et al.*, 2021) y de reciente liberación como cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas, limitando la reserva de AB libres de resistencia (Harada *et al.*, 2017).

Otra aplicación, relevante para la generación de RAB, es su uso como promotores de crecimiento en animales de producción (Palma *et al.*, 2020), administrados oralmente a dosis sub-terapéuticas durante largos periodos de tiempo (Gonzalez y Angeles, 2017). Similarmente, se practica la metafilaxis, administrando dosis altas por un tiempo corto ante enfermedades infecciosas, aplicándolos preventivamente a todo el hato, aunque solo algunos animales muestren signos. La administración preventiva a dosis bajas durante periodos largos se conoce como profilaxis (Economou y Gousia, 2015). Aunque los promotores de crecimiento han mejorado la rentabilidad en la cría intensiva de animales, la preocupación por las bacterias resistentes a los AB ha aumentado, puesto que dejan residuos en alimentos para consumo humano, y estos residuos, contribuyen a generar bacterias resistentes en humanos (Graham *et al.*, 2007; Darwish *et al.*, 2013); por ello, la Comisión Europea prohibió todos los AB en piensos en países de la Unión Europea desde el año 2006 (Huyghebaert *et al.*, 2011; Bacanlı y Başaran, 2019), la

Administración de Alimentos y Drogas en los Estados Unidos de América (FDA), prohibió la enrofloxacin en alimentos para animales en 2005 (Huyghebaert *et al.*, 2011) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una lista de AB que no deben emplearse en animales, como cefalosporinas, glicopéptidos, macrólidos, polimixinas y quinolonas (Bacanli y Başaran, 2019).

Aun así, en el 2010, el Banco Mundial reportó que el consumo de AB en veterinaria y producción animal fue de 63,200 tn (Jonas *et al.*, 2017), y para el 2015 la Organización Mundial de Salud Animal (OIE) informó que el consumo aumentó a 104,779 tn (Usui *et al.*, 2022), lo que supera lo empleado para uso humano (Van Boeckel *et al.*, 2015; Dadgostar, 2019). En PBMI, la mayoría de los AB aún se adicionan a piensos y se vende y aplican para tratamiento o prevención de enfermedades sin receta veterinaria (Bacanli y Başaran, 2019). Además, en países de alto ingreso (PAI) y en desarrollo, el aumento de ingresos eleva el consumo de proteína animal, requiriendo más animales y más adición de AB en sus dietas (Van Boeckel *et al.*, 2015).

Otra aplicación de AB en producción animal es en tecnologías reproductivas como la inseminación artificial y transferencia de embriones (Morrell *et al.*, 2024), en las cuales se añade alrededor de 1% de mezclas de diversos fármacos (alrededor de 10 mg/mL), incluidos algunos de uso en humanos. En el ganado bovino se inseminan alrededor de 150 millones de vacas al año (Vishwanath, 2003) y en porcinos, donde la dosis inseminante es mayor (80 – 100 mL), se insemina hasta el 95% de las cerdas en PAI (Schulze *et al.*, 2020).

3 ANTIBIÓTICOS EN PRODUCTOS PARA CONSUMO HUMANO

Dado que los AB utilizados en salud y producción animal son los mismos que los que se emplean en humanos (Haulisah *et al.*, 2021), el uso indiscriminado en la industria pecuaria convierte a los alimentos de origen animal en la principal vía de transmisión de bacterias resistentes entre animales y humanos, ya que parte de estos AB se excreta en productos como leche, carne y huevo, siendo la leche y los productos lácteos especialmente preocupantes, ya que son consumidos comúnmente por niños (Gonzalez y Angeles, 2017). Otra vía de contaminación es el contacto directo o indirecto con trabajadores y profesionales que interactúan con animales o sus desechos (Economou y Gousia, 2015).

Por ello, existen leyes que establecen los niveles máximos de residuos de AB permitidos en productos animales para garantizar su seguridad para el consumo humano (Schwarz y Chalus-Dancla, 2001), como lo establecido en los artículos 18, 91 y 95 de la Ley Federal de Salud Animal en México (LFSA, 2024) y en la NOM-032-ZOO-1996 (SAGAR, 1996), pero también se deben establecer límites para evitar la contaminación ambiental; esto es posible siguiendo el ejemplo de la legislación europea (Reglamento del

Parlamento Europeo y del Consejo No. 470/ 2009; EUR-Lex, 2009), que fija límites máximos de los medicamentos biocidas tomando en cuenta los riesgos toxicológicos, la contaminación ambiental y los efectos microbiológicos y farmacológicos no deseados. Sin embargo, debido a que en PBMI, la legislación para el control del uso de AB en la producción animal es limitada, es vital cocinar adecuadamente los alimentos de origen animal para reducir o eliminar residuos de estos fármacos (Rossi *et al.*, 2014).

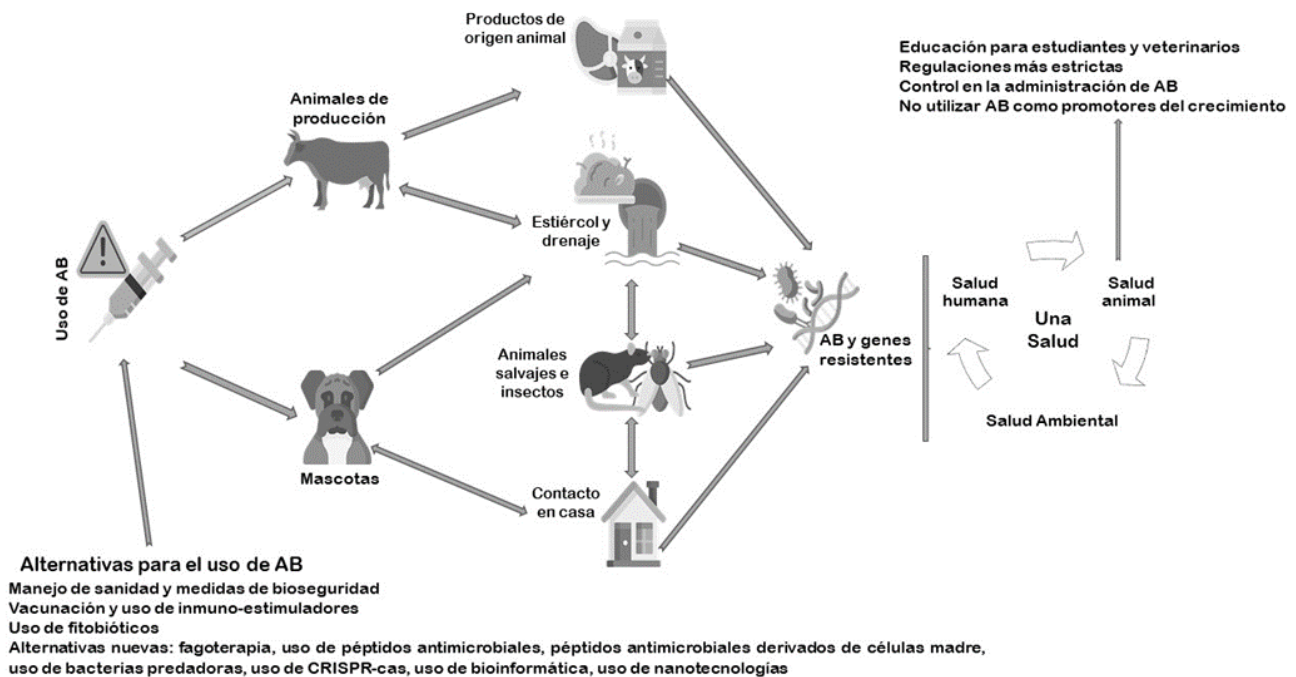
4 CONTAMINACIÓN AMBIENTAL POR ANTIBIÓTICOS

Los AB también pueden afectar negativamente al medio ambiente por contaminación (Palma *et al.*, 2020), ya que los animales producción y mascotas, no los metabolizan completamente, y un porcentaje elevado es eliminado mediante orina y heces (Darwish *et al.*, 2013; Zhou *et al.*, 2020); además, esto puede generar que los microorganismos resistentes lleguen a fuentes de agua a través del drenaje o la lluvia (Bacanli y Başaran, 2019; Mbarga *et al.*, 2022), situación que se agrava en algunos países donde se aplica estiércol sin procesar en tierras agrícolas, contaminando las plantas cultivadas en esas tierras (Zhou *et al.*, 2020; Usui *et al.*, 2022). Asimismo, con el crecimiento de la ganadería mundial, el uso de antibióticos veterinarios aumentará, incrementando la contaminación del estiércol (Van Boeckel *et al.*, 2015). Por ello, es necesario tratar el estiércol mediante compostaje aeróbico y digestión anaeróbica para reducir las bacterias patógenas e incluso se están desarrollando nuevas tecnologías, como la fitorremediación, para disminuir esta contaminación (Peña-Salamanca *et al.*, 2013).

Del mismo modo, insectos y animales silvestres en contacto con la industria ganadera y mascotas pueden estar expuestos a AB residuales y bacterias resistentes, actuando como reservorios y transmisores (Zurek; Ghosh, 2014; Asai *et al.*, 2020). Cristóbal-Azkarate *et al.* (2014) reportaron que la mayoría de las muestras de animales silvestres en zonas cercanas a la Ciudad de México contenían bacterias resistentes.

Por lo anterior, la OMS ha introducido el concepto de “Una Salud”, que se define como “el intento mutuo de varias disciplinas, trabajando local, nacional e internacionalmente para lograr la salud optima de humanos, animales y medio ambiente” (Fletcher, 2015; Palma *et al.*, 2020). Este enfoque reconoce que el uso irracional de AB en animales puede transmitir resistencia a los humanos y al ambiente a través de productos de origen animal (Figura 1) (Aslam *et al.*, 2018), mostrando la interconexión entre la salud humana, animal y ambiental (Kumar *et al.*, 2021).

Figura 1. Rutas de transmisión de bacterias y genes resistentes a antibióticos en veterinaria y producción animal, y alternativas para reducir el uso de antibióticos.



Fuente: Los autores.

5 RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

La RAB es la capacidad de un microorganismo para resistir a un AB previamente efectivo (Economou y Gousia, 2015; Palma *et al.*, 2020), permitiendo que las bacterias se multipliquen aún en niveles terapéuticos del medicamento. Además, esta resistencia aparece rápidamente tras la introducción de nuevos compuestos antibióticos (Zaman *et al.*, 2017), y estudios indican un incremento constante en esta situación (Mbarga *et al.*, 2022).

Esta resistencia puede ser una característica inherente o adquirida durante la infección (Gionocerezo *et al.*, 2020); cualquier uso de AB genera resistencia, incluso si se usan correctamente (Ayukekbong *et al.*, 2017). La resistencia surge naturalmente debido a modificaciones genéticas por selección natural, generalmente en respuesta a dosis subterapéuticas (Economou y Gousia, 2015). Existen diferentes mecanismos por los cuales las bacterias se hacen resistentes, incluyendo cambios del genoma y proteoma, formación de interacciones bacterianas, y transferencia horizontal de genes por plásmidos (Bacanli y Başaran, 2019), que obtienen genes de resistencia mediante transposones y secuencias de inserción (Li *et al.*, 2019). Además, una bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia a uno o varios AB, y un solo AB puede ser inactivado por distintas bacterias. Así, las bacterias resistentes se clasifican como: Patógenos multi-resistentes (MDR), resistentes al menos a tres grupos de antibióticos; Patógenos extensamente resistentes (XDR), resistentes a todos los grupos de antibióticos excepto a uno o

dos; y Patógenos pan-resistentes (PDR), resistentes a todos los fármacos recomendados y sus combinaciones (Magiorakos *et al.*, 2012).

Por lo anterior, la OMS y la OIE advierten que la próxima crisis sanitaria global será la RAB, incrementando las tasas de mortalidad y morbilidad. Sin acción inmediata, se estima que para 2050 causará 10 millones de muertes (Bacanli y Başaran, 2019; Mbarga *et al.*, 2022) y reducirá el producto interno bruto de algunos países en un 2 a 5% (Dadgostar, 2019; Giono-Cerezo *et al.*, 2020), ya que una era post-antibiótico podría resultar que infecciones comunes y pequeñas lesiones sean mortales. Además, el costo económico de la resistencia multidrogas será significativo debido a gastos médicos adicionales, más días de hospitalización y pérdida de productividad (Zaman *et al.*, 2017). Asimismo, esta crisis tendrá un impacto económico negativo en la producción animal, ya que el aumento de mortalidad y morbilidad, debido a tratamientos ineficaces contra infecciones resistentes (Haulisah *et al.*, 2021), reduciría la producción y comercio de productos, aumentando el precio de la proteína animal, especialmente en PBMI (Jonas *et al.*, 2017), donde estas consecuencias serán mayores, ya que la RAB es mayor que en PAI (Klein *et al.*, 2019) debido a la falta de regulación y control en el uso de los AB veterinarios, su administración innecesaria o inadecuada, precio accesible, disponibilidad fácil y calidad incierta (Dadgostar, 2019).

Considerando lo anterior, la OMS (2023) ha categorizado los AB en tres grupos mediante la Lista de Medicamentos Esenciales: acceso, precaución y recurso último. La categoría de acceso incluye los disponibles para tratar infecciones comunes; la categoría de precaución contiene los recomendados como tratamientos de primera o segunda elección para un número limitado de infecciones; y la categoría de último recurso incluye AB como la colistina y algunas cefalosporinas, que se deben usar solo en casos graves y cuando otras alternativas hayan fallado, como en infecciones por bacterias multirresistentes. Por su parte, la OIE los clasifica en: agentes críticamente importantes, agentes altamente importantes, y agentes importantes (OIE, 2021).

6 ALTERNATIVAS PARA REDUCIR LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS EN VETERINARIA Y PRODUCCIÓN ANIMAL

Es esencial buscar alternativas más eficaces que los antibióticos para reducir el riesgo de resistencia. En el ámbito veterinario, el manejo sanitario y las medidas de bioseguridad, son formas efectivas de combatir esta amenaza, ya que previenen la necesidad de usar estos fármacos (Palma *et al.*, 2020; Mbarga *et al.*, 2022), ya que la utilización excesiva, innecesaria y prolongada de AB contribuyen a la resistencia (Gatica y Rojas, 2018).

En este sentido, una estrategia importante es la prevención de enfermedades infecciosas mediante programas de vacunación (Keller y Stiehm, 2000; Buchy *et al.*, 2020), que pueden evitar muchas enfermedades bacterianas, incluidas las causadas por bacterias resistentes, su producción es barata, son fáciles de transportar y almacenar. En contraparte, deben aplicarse por vía parenteral y, en el caso de vacunas vivas atenuadas, existe el riesgo de revertir la virulencia y causar la infección (Cheng *et al.*, 2014). También los estimuladores de la inmunidad como minerales, vitaminas, aminoácidos y citoquinas pueden mejorar la defensa innata de los animales, e incrementar sus defensas en periodos de estrés (Cheng *et al.*, 2014) o ser utilizados en combinación con AB, y de esta forma, al igual que el empleo de probióticos, prebióticos, post-bióticos y simbióticos, reducir la cantidad necesaria para el control de enfermedades (Economou y Gousia, 2015).

Las sustancias derivadas de plantas o fitobióticos, que contienen metabolitos secundarios como fenoles, alcaloides, glicósidos y terpenoides con acción antibiótica, son una excelente opción para reducir la aplicación de antimicrobianos convencionales (Khameneh *et al.*, 2021). Además, su bajo costo las hace una alternativa viable en PBMI (Darwish *et al.*, 2013; AlSheikh *et al.*, 2020). Sin embargo, la mayoría de los estudios sobre las propiedades antibacteriales de los extractos de plantas se han realizado *in vitro*, aunque se usan en la medicina tradicional para tratar enfermedades infecciosas (Mbarga *et al.*, 2022). Otra desventaja es que las propiedades medicinales de los extractos pueden variar por las condiciones agroclimáticas, afectando la respuesta esperada (Malik *et al.*, 2013).

Alternativas novedosas incluyen la terapia con fagos, donde los bacteriófagos son utilizados para tratar infecciones bacterianas (Malik *et al.*, 2021), ya que la replicación de los mismos continua hasta lisis la bacteria objetivo (Hatfull *et al.*, 2022), siendo especialmente útil contra bacterias resistentes. Sin embargo, determinar la farmacocinética del tratamiento *in vivo* es complicado debido a la necesidad de conocer la dinámica de la población bacteriana, la carga viral y la constante de eliminación viral espontánea (Huang *et al.*, 2022), aunado a que es necesario establecer con rapidez la etiología de la bacteria a combatir (Ngozi *et al.*, 2022); y ya algunas bacterias han desarrollado resistencia a los fagos (Huang *et al.*, 2022).

Por otro lado, los péptidos antimicrobianos (PAM) son componentes de la respuesta inmune innata que dañan la membrana, ADN, ARN y enzimas bacterianas (Rima *et al.*, 2021), de los que se han identificado más de 2,600 con actividad antibacterial (Mbarga *et al.*, 2022). Estos se recomiendan para tratar infecciones que involucren bacterias resistentes Gram positivos (Li *et al.*, 2022) y tienen la ventaja de que pueden ofrecerse por vía oral (Cheng *et al.*, 2014). Como desventaja, pueden causar toxicidad debido a que se requieren concentraciones altas para ser efectivos (Di Somma *et al.*, 2020). Una variante de esta estrategia, es el uso de PAM y exosomas derivados de células madre que tiene un efecto directo

mediante la inhibición de la síntesis de la pared celular (Alcayaga-Miranda *et al.*, 2017; Kumar *et al.*, 2021) o indirectamente modulando la fase aguda de la respuesta inmune; las desventajas radican en que es un tratamiento aún en desarrollo, y no existe una estandarización en el aislamiento y purificación, lo que provoca respuestas médicas heterogéneas (Keshtkar *et al.*, 2022).

Las bacterias predatorias, como *Bdellovibrio bacteriovorus* y *Micavibrio aeuginosavorus*, son una alternativa para combatir bacterias patógenas Gram negativas (Pérez *et al.*, 2020). Estas atacan a los patógenos rápidamente, sin dar tiempo a que desarrollen defensas, y actúan con diversidad funcional, lo que dificulta la generación de resistencia. Los estudios actuales se centran en evaluar la diseminación de estas bacterias desde el sitio de administración y sus efectos a largo plazo (Atterbury y Tyson, 2021), ya que no discriminan bacterias patógenas y no patógenas, lo que puede amenazar a las bacterias beneficiosas (Palma *et al.*, 2020).

Asimismo, recientemente se está evaluando la edición genética mediante la tecnología de los sistemas de Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Espaciadas o CRISPR-cas para eliminar genes que confieren resistencia a los AB en las bacterias (Tao *et al.*, 2022; Javed *et al.*, 2023); esta técnica se complementa con el uso de bacteriófagos, plásmidos y nanopartículas para alcanzar las bacterias objetivo (Mayorga-Ramos *et al.*, 2023). Las limitaciones incluyen la dificultad de encontrar vehículos específicos para atacar las bacterias deseadas y la preocupación por posibles mutaciones no deseadas en otras células o la liberación de sistemas CRISPR-Cas en el ambiente (Javed *et al.*, 2023; Mayorga-Ramos *et al.*, 2023).

La utilización de la bioinformática para desarrollar mecanismos de entrega efectivas, combinaciones de fármacos y principios activos nuevos (Kumar *et al.*, 2021), junto con la nanotecnología, que permite la unión con nanopartículas de plata y otros metales, y mediante sinergia mejorar la acción de los fármacos actuales (Lei y Karim, 2020; Dove *et al.*, 2022) está siendo estudiado ampliamente. Las nanopartículas pueden penetrar la pared celular bacteriana, destruir organelos e impedir la síntesis de ADN y ARN (Crisan *et al.*, 2021), haciendo difícil que las bacterias generen resistencia. Sin embargo, aún se deben comprender los mecanismos específicos y los posibles efectos negativos en las células de los pacientes (Xu *et al.*, 2023).

Estas alternativas, aunque prometedoras, aún se encuentran en fase de investigación y la mayoría solo ha sido probada en estudios *in vitro*, y de forma particular aun no pueden remplazar a los AB (Mbarga *et al.*, 2022).

En conjunto con las alternativas mencionadas, es crucial implementar la educación continua para estudiantes de medicina veterinaria, y aplicar regulaciones más estrictas para controlar el uso irracional de antibióticos en salud y producción animal, impactando en el elemento animal del concepto de “Una

salud” de la OMS (Aslam *et al.*, 2018), que busca integrar la salud humana, animal y ambiental, y se considera que la concientización del personal médico y del público es esencial para reducir la resistencia a los AB (Fletcher, 2015), involucrando a todos los profesionales de la salud, en el ámbito agropecuario, humano y ambiental, así como los encargados de las aguas residuales, reconociendo la interconexión entre salud humana, animal y ambiental. Las acciones clave incluyen: mejorar la concientización y comprensión de la resistencia a través de la educación, aumentar el conocimiento sobre el uso adecuado de AB, reforzar la vigilancia e investigación sobre resistencia, reducir infecciones mediante medidas preventivas de higiene, y aumentar la innovación (Zaman *et al.*, 2017) y la investigación para desarrollar terapias alternativas contra las infecciones bacterianas (Ayukekbong *et al.*, 2017).

Específicamente, en medicina veterinaria y producción animal, la OMS recomienda: administrar AB solo prescritos por un médico veterinario y bajo supervisión de estos; no emplearlos para prevenir enfermedades ni como promotores de crecimiento (Jarlier *et al.*, 2012); vacunar animales, aplicar buenas prácticas de sanidad en la producción de alimentos para consumo humano y mejorar la higiene para reducir su uso (WHO, 2023). Asimismo, debe prohibirse la venta libre de AB para aplicación en animales, actividad que aún se realiza en algunos PBMI como México y otros países latinoamericanos, ya que la prohibición de la venta libre para uso en humanos ha mostrado efectos positivos en el control de la RAB (Amábile-Cuevas, 2021).

7 CONCLUSIÓN

Los AB son esenciales para la salud humana y animal, pero su uso indiscriminado ha llevado a niveles peligrosos de resistencia. Aunque existen estrategias que reducen la necesidad de su utilización, y se siguen buscando alternativas novedosas utilizando biotecnología de vanguardia. Resulta imperativo, concientizar a los profesionales de la salud humana y animal, organizaciones gubernamentales, farmacéuticas y al público en general de que la salud humana está directa e indirectamente vinculada a la salud animal y ambiental para controlar la resistencia. Debido al riesgo tan serio que representa, únicamente actuando juntos se podrá preservar la eficacia de los AB y superar esta amenaza a la salud pública mundial.

REFERENCIAS

- Abdalhamed, A. M., Ghazy, A. A., & Zeedan, G. S. G. (2021). Studies on multidrug-resistance bacteria in ruminants with special interest on antimicrobial resistances genes. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 9(6), 835-844. Recuperado de <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.3200-3210>
- Alcayaga-Miranda, F., Cuenca, J., & Khoury, M. (2017). Antimicrobial activity of mesenchymal stem cells: Current status and new perspectives of antimicrobial peptide-based therapies. *Frontiers in Immunology*, 8, 339. Recuperado de <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00339>
- Alsheikh, H. M. A., Sultan, I., Kumar, V., Rather, I. A., Al-Sheikh, H., Tasleem, J. A., & Haq, Q. M. R. (2020). Plant-based phytochemicals as possible alternative to antibiotics in combating bacterial drug resistance. *Antibiotics*, 9(8), 480. Recuperado de <https://doi.org/10.3390/antibiotics9080480>
- Amábile-Cuevas, C. F. (2021). Antibiotic usage and resistance in Mexico: An update after a decade of change. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 15(4), 442-449. Recuperado de <https://doi.org/10.3855/jidc.13467>
- Asai, T., Usui, M., Sugiyama, M., Izumi, K., Ikeda, T., & Andoh, M. (2020). Antimicrobial susceptibility of Escherichia coli isolates obtained from wild mammals between 2013 and 2017 in Japan. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 82, 345–349. Recuperado de <https://doi.org/10.1292/jvms.19-0554>
- Aslam, B., Wang, W., Arshad, M. I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M. H., Nisar, M. A., Alvi, R. F., Aslam, M. A., Qamar, M. U., Salamat, M. K. F., & Baloch, Z. (2018). Antibiotic resistance: A rundown of a global crisis. *Infection and Drug Resistance*, 11, 1645-1658. Recuperado de <https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>
- Atterbury, R. J., & Tyson, J. (2021). Predatory bacteria as living antibiotics – where are we now? *Microbiology*, 167, 001025. Recuperado de <https://doi.org/10.1099/mic.0.001025>
- Ayukekbong, J. A., Ntemgwa, M., & Atabe, A. N. (2017). The threat of antimicrobial resistance in developing countries: Causes and control strategies. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 6, 47. Recuperado de <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0208-x>
- Bacanli, M., & Başaran, N. (2019). Importance of antibiotic residues in animal food. *Food and Chemical Toxicology*, 125, 462-466. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.01.033>
- Buchy, P., Ascioğlu, S., Buisson, Y., Datta, S., Nissen, M., Tambyah, P. A., & Vong, S. (2020). Impact of vaccines on antimicrobial resistance. *International Journal of Infectious Diseases*, 90, 188-196. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.10.005>
- Crisan, C. M., Mocan, T., Manolea, M., Lasca, L. L., Tăbăran, F. A., & Mocan, L. (2021). Review on silver nanoparticles as a novel class of antibacterial solutions. *Applied Science*, 11(3), 1120. Recuperado de <https://doi.org/10.3390/app11031120>
- Cristóbal-Azkarate, J., Dunn, J. C., Day, J. M. W., & Amábile-Cuevas, C. F. (2014). Resistance to antibiotics of clinical relevance in the fecal microbiota of Mexican wildlife. *PLoS One*, 9(9), e107719. Recuperado de <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107719>

- Cheng, G., Hao, H., Xie, S., Wang, X., Dai, M., Huang, L., & Yuan, Z. (2014). Antibiotic alternatives: The substitution of antibiotics in animal husbandry? *Frontiers in Microbiology*, 5, 217. Recuperado de <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00217>
- Chowdhury, S., Ghosh, S., Aleem, M. A., Parveen, S., Islam, M. A., Rashid, M. M., Akhtar, Z., & Chowdhury, F. (2021). Antibiotic usage and resistance in food animal production: What have we learned from Bangladesh? *Antibiotics*, 10, 1032. Recuperado de <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091032>
- Dadgostar, P. (2019). Antimicrobial resistance: Implications and costs. *Infection and Drug Resistance*, 12, 3903–3910. Recuperado de <https://doi.org/10.2147/IDR.S234610>
- Darwish, W. S., Eldaly, E. A., El-Abbasy, M. T., Ikenaka, Y., Nakayama, S., & Ishizuka, M. (2013). Antibiotic residues in food: The African scenario. *The Japanese Journal of Veterinary Research*, 61(Suppl.), S13–S22. Recuperado de <https://doi.org/10.14943/jjvr.61.suppl.s13>
- Di Somma, A., Moretta, A., Canè, C., Cirillo, A., & Duilio, A. (2020). Antimicrobial and antibiofilm peptides. *Biomolecules*, 10(4), 652. Recuperado de <https://doi.org/10.3390/biom10040652>
- Dove, A. S., Dzurny, D. I., Dees, W. R., Qin, N., Nunez, R. C. C., Alt, L. A., Ellward, G. L., Best, J. A., Rudawski, N. G., Fujii, K., & Czyz, D. M. (2022). Silver nanoparticles enhance the efficacy of aminoglycosides against antibiotic-resistant bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 13, 1064095. Recuperado de <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1064095>
- Economou, V., & Gousia, P. (2015). Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria. *Infection and Drug Resistance*, 8, 49–61. Recuperado de <https://doi.org/10.2147/IDR.S55778>
- EUR-Lex. (2009). Reglamento (CE) No 470/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo. Recuperado de <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/470/oj>
- Fletcher, S. (2015). Understanding the contribution of environmental factors in the spread of antimicrobial resistance. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 20, 243–252. Recuperado de <https://doi.org/10.1007/s12199-015-0468-0>
- Frieri, M., Kumar, K., & Boutin, A. (2017). Antibiotic resistance. *Journal of Infection and Public Health*, 10(4), 369-378. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.08.007>
- Gatica, E. M. A., & Rojas, H. (2018). Sanitary management and resistance to antimicrobial agents in production animals. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 35(1), 118–125. Recuperado de <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2018.351.3571>
- Giono-Cerezo, S., Santos-Preciado, J. I., Morfín-Otero, M. R., Torres-López, F. J., & Alcántar-Curie, M. D. (2020). Antimicrobial resistance: Its importance and efforts to control it. *Gaceta Médica de México*, 156, 172–180. Recuperado de <https://doi.org/10.24875/GMM.20005624>
- Gonzalez, R. M., & Angeles, H. J. C. (2017). Antibiotic and synthetic growth promoters in animal diets: Review of impact and analytical methods. *Food Control*, 72, 255-267. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.03.001>
- Graham, J. P., Boland, J. J., & Silbergeld, E. (2007). Growth promoting antibiotics in food animal production: An economic analysis. *Public Health Reports*, 122, 79-87. Recuperado de <https://doi.org/10.1177/003335490712200111>

- Harada, K., Shimizu, T., Mukai, Y., Kuwajima, K., Sato, T., Kajino, A., Usui, M., Tamura, Y., Kimura, Y., Miyamoto, T., Tsuyuki, Y., Ohki, A., & Kataoka, Y. (2017). Phenotypic and molecular characterization of antimicrobial resistance in *Enterobacter* spp. isolates from companion animals in Japan. *PLoS One*, *12*, e0174178. Recuperado de <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174178>
- Hatfull, G. F., Dedrick, R. M., & Schooley, R. T. (2022). Phage therapy for antibiotic-resistant bacterial infections. *Annual Review of Medicine*, *73*, 197-211. Recuperado de <https://doi.org/10.1146/annurev-med-080219-122208>
- Haulisah, N. A., Hassan, L., Bejo, S. K., Jajere, S. M., & Ahmad, N. I. (2021). High levels of antibiotic resistance in isolates from diseased livestock. *Frontiers in Veterinary Science*, *8*, 300. Recuperado de <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.652351>
- Huang, Y., Wang, W., Zhang, Z., Gu, Y., Huang, A., Wang, J., & Hao, H. (2022). Phage products for fighting antimicrobial resistance. *Microorganisms*, *10*(7), 1324. Recuperado de <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071324>
- Huyghebaert, G., Ducatelle, R., & Van Immerseel, F. (2011). An update on alternatives to antimicrobial growth promoters for broilers. *The Veterinary Journal*, *187*, 182-188. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.03.003>
- Jarlier, V., Carlet, J., McGowan, J., Goossens, H., Voss, A., Harbarth, S., & Pittet, D., & the Participants of the 3rd World Healthcare-Associated Infections Forum. (2012). Priority actions to fight antibiotic resistance: Results of an international meeting. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, *1*(1), 17. Recuperado de <https://doi.org/10.1186/2047-2994-1-17>
- Javed, M. U., Hayat, M. T., Mukhtar, H., & Imre, K. (2023). CRISPR-Cas9 system: A prospective pathway toward combatting antibiotic resistance. *Antibiotics*, *12*, 1075. Recuperado de <https://doi.org/10.3390/antibiotics12061075>
- Jonas, O. B., Irwin, A., Berthe, F. C. J., Le Gall, F. G., & Marquez, P. V. (2017). *Drug-resistant infections: A threat to our economic future (Vol. 2): Final report. HNP/Agriculture Global Antimicrobial Resistance Initiative*. Washington, D.C.: World Bank Group. Recuperado de <http://documents.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/final-report>
- Keller, M. A., & Stiehm, E. R. (2000). Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. *Clinical Microbiology Reviews*, *13*, 602-614. Recuperado de <https://doi.org/10.1128/cmr.13.4.602>
- Keshtkar, S., Kaviani, M., Soleimani, S., Azarpira, N., Asvar, Z., & Pakbaz, S. (2022). Stem cell-derived exosome as potential therapeutics for microbial diseases. *Frontiers in Microbiology*, *12*, 786111. Recuperado de <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.786111>
- Khameneh, B., Eskin, N. A. M., Iranshahy, M., & Fazly BBS, M. (2021). Phytochemicals: A promising weapon in the arsenal against antibiotic-resistant bacteria. *Antibiotics*, *10*(9), 1044. Recuperado de <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091044>
- Klein, E. Y., Tseng, K. K., Pant, S., & Laxminarayan, R. (2019). Tracking global trends in the effectiveness of antibiotic therapy using the Drug Resistance Index. *BMJ Global Health*, *4*, e001315. Recuperado de <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-001315>

- Kumar, M., Sarma, D. K., Shubham, S., Kumawat, M., Verma, V., Nina, P. B., Devraj, J. P., Kumar, S., Singh, B., & Tiwari, R. R. (2021). Futuristic non-antibiotic therapies to combat antibiotic resistance: A review. *Frontiers in Microbiology*, *12*, 609459. Recuperado de <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.609459>
- Lei, Z., & Karim, A. (2020). The challenges and applications of nanotechnology against bacterial resistance. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, *44*(3), 281-297. Recuperado de <https://doi.org/10.1111/jvp.12936>
- Ley Federal de Salud Animal (LFSA). (2024). Diario Oficial de la Federación. México. Recuperado de <https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LFSA.pdf>
- Li, Q., Chang, W., Zhang, H., Hu, D., & Wang, X. (2019). The role of plasmids in the multiple antibiotic resistance transfer in ESBLs-producing *Escherichia coli* isolated from wastewater treatment plants. *Frontiers in Microbiology*, *10*, 633. Recuperado de <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00633>
- Li, X., Zou, S., Wang, B., Zhang, K., & Wang, Y. (2022). Antimicrobial mechanisms and clinical application prospects of antimicrobial peptides. *Molecules*, *27*(9), 2675. Recuperado de <https://doi.org/10.3390/molecules27092675>
- Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Harbath, S., Hindler, J. F., Kahlmeter, G., Olsson-Lijequist, B., Paterson, D. L., Rice, L. B., Stelling, J., Struelens, M. J., Vatopoulos, A., Weber, J. T., & Monnet, D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, *18*(3), 268-281. Recuperado de <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
- Makita, K., Sugahara, N., Nakamura, K., Matsuoka, T., Sakai, M., & Tamura, Y. (2021). Current status of antimicrobial drug use in Japanese companion animal clinics and the factors associated with their use. *Frontiers in Veterinary Sciences*, *8*, 705648. Recuperado de <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.705648>
- Malik, B., Sharma, N. R., & Soni, G. (2013). Influence of agro-climatic conditions on antioxidant potential of *Mentha* species. *Journal of Pharmacy Research*, *7*, 427-432. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.jopr.2013.05.014>
- Malik, S., Nehra, K., & Rana, J. S. (2021). Bacteriophage cocktail and phage antibiotic synergism as promising alternatives to conventional antibiotics for the control of multi-drug-resistant uropathogenic *Escherichia coli*. *Virus Research*, *302*, 198496. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2021.198496>
- Mayorga-Ramos, A., Zúñiga-Miranda, J., Carrera-Pacheco, S. E., Barba-Ostria, C., & Guamán, L. P. (2023). CRISPR-Cas-based antimicrobials: Design, challenges, and bacterial mechanisms of resistance. *ACS Infectious Diseases*, *9*, 1283-1302. Recuperado de <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.2c00649>
- Mbarga, M. J. A., Adjele, B. J. J., Souadkia, S., Podoprigora, I. V., Anyutoulou, K. L. D., Ntadoun, K. C. I., Azabaze, A. F. S., Smolyakova, L. A., Yashina, N. V., & Bassa, Z. C. (2022). Short review on the potential alternatives to antibiotics in the era of antibiotic resistance. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, *12*(01), 29-40. Recuperado de <https://doi.org/10.7324/JAPS.2021.120102>

- Morrell, J. M., Cojkic, A., Malaluang, P., Ntallaris, T., Lindahl, J., & Hansson, I. (2024). Antibiotics in semen extenders – a multiplicity of paradoxes. *Reproduction, Fertility and Development*. Recuperado de <https://doi.org/10.1071/RD23218>
- Ngozi, J. A., Chijioke, C. A., Zikora, K. G. A., Yandev, D., Chinwe, B. C., Oluchi, J. O., Hyelnaya, C. S., Onyekachi, P. O., & Ifeanyi, E. M. (2022). The resurgence of phage-based therapy in the era of increasing antibiotic resistance: From research progress to challenges and prospects. *Microbiological Research*, 264, 127155. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127155>
- OIE. (2021). World Organisation for Animal Health. OIE List of antimicrobial agents of veterinary importance. Recuperado de <https://www.woah.org/app/uploads/2021/06/a-oie-list-antimicrobials-june2021.pdf>
- Palma, E., Tilocca, B., & Roncada, P. (2020). Antimicrobial resistance in veterinary medicine: An overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 1914. Recuperado de <https://doi.org/10.3390/ijms21061914>
- Peña-Salamanca, E. J., Madera-Parra, C. A., & Sánchez, J. M., Medina-Vásquez, J. (2013). Bioprospección de plantas nativas para su uso en procesos de biorremediación: caso *Heliconia Psittacorum* (Heliconiaceae). *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 37(145), 469-481. Recuperado de <https://doi.org/10.18257/raccefyn.29>
- Pérez, J., Contreras-Moreno, F. J., Marcos-Torres, F. J., Moraleda-Muñoz, A., & Muñoz-Dorado, J. (2020). The antibiotic crisis: How bacterial predators can help. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 18, 2547-2555. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.09.010>
- Rossi, F., Rizzotti, L., Felis, G. E., & Torriani, S. (2014). Horizontal gene transfer among microorganisms in food: current knowledge and future perspectives. *Food Microbiology*, 42, 232-243. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.fm.2014.04.004>
- Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural (SAGAR). (1996). Determinación de antibióticos en hígado, músculo y riñón de bovinos, ovinos, equinos, porcinos, aves, caprinos y cérvidos por la prueba de la torunda y por bioensayo (NOM-032-ZOO-1996). Diario Oficial de la Federación. México. Recuperado de https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4872612&fecha=26/02/1996#gsc.tab=0
- Schwarz, S., & Chaslus-Dancla, E. (2001). Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Veterinary Research*, 32, 201-225. Recuperado de <https://doi.org/10.1051/vetres:2001120>
- Schulze, M., Nitsche-Melkus, E., Hensel, B., Jung, M., & Jakop, U. (2020). Antibiotics and their alternatives in artificial breeding in livestock. *Animal Reproduction Science*, 220, 106284. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2020.106284>
- Sengupta, S., Chattopadhyay, M. K., & Grossart, H. P. (2013). The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Frontiers in Microbiology*, 4, 47. Recuperado de <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00047>
- Tao, S., Chen, H., Li, N., & Liang, W. (2022). The application of the CRISPR-Cas system in antibiotic resistance. *Infection and Drug Resistance*, 15, 4155-4168. Recuperado de <https://doi.org/10.2147/IDR.S370869>

- Usui, M., Tamura, Y., & Asai, T. (2022). Current status and future perspective of antimicrobial-resistant bacteria and resistance genes in animal-breeding environments. *Journal of Veterinary Medical Science*, 84(9), 1292–1298. Recuperado de <https://doi.org/10.1292/jvms.22-0253>
- Van Boeckel, T. P. V., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B. T., Levin, S. A., Robinson, T. P., Teillant, A., & Laxminarayan, R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18), 5649–5654. Recuperado de <https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>
- Vishwanath, R. (2003). Artificial insemination: The state of the art. *Theriogenology*, 59, 571-584. Recuperado de [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(02\)01241-4](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(02)01241-4)
- World Health Organization (WHO). (2023). Antimicrobial resistance. World Health Organization. Recuperado de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- Xu, Y., Li, H., Li, X., & Liu, W. (2023). What happens when nanoparticles encounter bacterial antibiotic resistance? *Science of The Total Environment*, 876, 162856. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.162856>
- Yeung, A. T. Y., Gellatly, S. L., & Hancock, R. E. W. (2011). Multifunctional cationic host defence peptides and their clinical applications. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 68, 2161–2176. Recuperado de <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0710-x>
- Zaman, S. B., Hussain, M. A., Nye, R., Mehta, V., Mamun, K. T., & Hossain, N. (2017). A review on antibiotic resistance: Alarm bells are ringing. *Cureus*, 9(6), e1403. Recuperado de <https://doi.org/10.7759/cureus.1403>
- Zhang, S., Wang, J., Jiang, M., Xu, D., Peng, B., Peng, X. X., & Li, H. (2019). Reduced redox-dependent mechanism and glucose-mediated reversal in gentamicin-resistant *Vibrio alginolyticus*. *Environmental Microbiology*, 21(12), 4724-4739. Recuperado de <https://doi.org/10.1111/1462-2920.14811>
- Zhou, S., Zhu, D., Giles, M., Daniell, T., Neilson, R., & Yang, X. (2020). Does reduced usage of antibiotics in livestock production mitigate the spread of antibiotic resistance in soil, earthworm guts, and the phyllosphere? *Environment International*, 136, 105359. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105359>
- Zurek, L., & Ghosh, A. (2014). Insects represent a link between food animal farms and the urban environment for antibiotic resistance traits. *Applied and Environmental Microbiology*, 80, 3562–3567. Recuperado de <https://doi.org/10.1128/AEM.00600-14>