


Bacterias multirresistentes en ecosistemas aislados, ¿existe alternativa terapéutica?

Multi resistant bacteria in isolate echo-systems. Is there a therapeutic alternative?

^IMgtr Diana Paola López Velandia 


^{II}Valentina Tibaduiza Ballesteros 

^{III}Mgtr Maritza Angarita Merchán 

^IAsesora. Bacterióloga y Laboratorista Clínica. Magíster en Ciencias Biológicas. Docente investigador. Universidad de Boyacá. Boyacá, Colombia. Correo: dplopez@uniboyaca.edu.co

^{II}Investigador principal. Estudiante de Bacteriología y Laboratorio clínico. Universidad de Boyacá. Boyacá, Colombia. Correo electrónico: vtibaduiza@uniboyaca.edu.co

^{III}Asesora. Bacterióloga y Laboratorista clínica. Especialista en Administración y Gestión de Sistemas de Calidad. Magíster en Sistemas Integrados de Gestión. Docente -Investigador. Universidad de Boyacá. Boyacá, Colombia. Correo electrónico: mangarita@uniboyaca.edu.co

Autor para la correspondencia: Mgtr Diana Paola López Velandia.  Correo electrónico: dplopez@uniboyaca.edu.co

RESUMEN

Introducción:

La resistencia bacteriana genera un grave problema de salud debido al uso indiscriminado de antibióticos, esto ha causado la propagación de bacterias que codifican para la resistencia

Objetivo:

Describir los diferentes genes que codifican para la resistencia bacteriana, metales pesados y la nueva alternativa terapéutica para las bacterias multirresistentes

Métodos:

Se realizó una búsqueda de información en artículos en español, inglés y portugués relacionados con resistencia bacteriana en las bases de datos, Science Direct, Redalyc; Google Scholar, NCBI; Pubmed, Pro-quest Dialnet y Lilacs.

Conclusiones:

Se han descrito genes que codifican para farmacorresistencia a betalactámicos, macrólidos, aminoglucósidos, glicopéptido, se ha definido otro tipo de resistencia bacteriana hacia otros compuestos como a los metales pesados, se crean antibióticos para combatir bacterias multirresistentes, el cefiderocol, que actúa en la síntesis de las bacterias Gram negativas.

Palabras clave: antibacterianos, farmacorresistencia bacteriana, genes bacterianos, metales pesados, regiones antárticas, océano

Descriptor: antibacterianos; farmacorresistencia bacteriana; genes bacterianos; metales pesados; regiones antárticas, océanos y mares

ABSTRACT

Introduction:

The bacterial resistance generates a critical health problem because of the indiscriminate use of antibiotics, this has caused the spread of bacteria which codify for their resistance

Objective:

To describe the different gens that codify for the bacterial resistance heavy metals and the new therapeutic alternative for multi resistant bacteria.

Methods:

An information searching was performed in articles in Spanish, English and Portuguese related to bacterial resistance in data bases such as, Science Direct, Redalyc; Google Scholar, NCBI; Pubmed, Pro-quest Dialnet and Lilacs.

Conclusions:

Gens that codify pharmaco. Resistance to betalactamics, macrolids, aminoglucoisids, glicopeptids, have been identified. Another type of bacterial resistance has been defined to other types of compounds such as heavy metals, antibiotics are created to fight multi resistant bacteria cephyiderocol, which acts in the syntheses of Gram-negative bacteria.

Key words: Antibacterial, bacterial pharmaco-resistance, bacterial gens, heavy metals, antartid regions, ocean

Descriptors: anti-bacterial agents; drug resistance, bacterial; genes, bacterial; metals, heavy; antarctic regions; oceans and seas

Historial del trabajo

Recibido: 18/05/2020

Aprobado: 25/04/2021

Publicado: 30/06/2021

INTRODUCCIÓN

La Antártida es el cuarto continente más grande del mundo, cuenta con una altura promedio de 2 000 metros sobre el nivel del mar y la temperatura oscila entre $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$.⁽¹⁾ En este tipo de ambientes con temperaturas bajas, ha sido posible el desarrollo de microorganismos característicos de clima frío como son los psicrótrofos y los psicrófilos.⁽²⁾

La diversidad microbiana ha evolucionado para lograr adaptarse y sobrevivir a las condiciones extremas que poseen, como sus bajas temperaturas, suministro de nutrientes; agua y altas concentraciones de sal, se desarrollan vías metabólicas primarias y secundarias para generar adaptaciones en su membrana celular y proteínas anticongelantes.⁽³⁾

Se han identificado distintos sitios sin intervención antropogénica en el que se espera no encontrar cepas resistentes, debido a las investigaciones que se han realizado esto no es del

todo cierto, las diferentes actividades que se realizan en estos lugares como la investigación y turismo que predisponen a la adquisición de diferentes mecanismos de resistencia bacteriana.⁽⁴⁾

Se ha generado una preocupación y se ha extendido a lugares nunca antes explorados, como la Antártida, los océanos⁽⁵⁾ y se asocia con la actividad humana. Las cepas de *Escherichia coli* (*E. coli*), es un importante indicador fecal, patógeno que ha sido aislado en sitios fríos provenientes de agua de mar, excrementos de aves; agua de plantas de tratamiento de aguas residuales,⁽⁶⁾ el microbiota de focas, pingüinos e invertebrados antárticos.⁽⁷⁾

La eliminación de aguas residuales en los ecosistemas marinos antárticos facilita la introducción de microorganismos no autóctonos, se identifican cepas resistentes a múltiples antibióticos con fenotipos de resistencia entre estos de *E. coli*,⁽⁴⁾ son el turismo y la investigación, las actividades de mayor desarrollo consideradas como fuentes de contaminación a través de la orina y heces, donde hay altas concentraciones de microorganismos. Se ha descrito la existencia de bacterias, en las heces de varias especies de animales, con características de multirresistencia, similares a las descritas en el ambiente hospitalario.⁽⁸⁾

Otra posible fuente para la presencia de bacterias multirresistentes en regiones polares se fundamenta en el resultado de investigaciones como la realizadas, en el año 2016, se expone la migración de aves como factor accidental en la propagación de este tipo de microorganismos.⁽⁹⁾

Otras bacterias de gran importancia aisladas en la Antártida son *Pseudomonas* spp. resistentes a los betalactámicos,⁽¹⁰⁾ su presencia es atribuida a los plásticos que actúan como reservorio de bacterias y se han aislado cepas bacterianas resistentes como *Pseudomonas aeruginosa* y *Pseudomonas balearica*, es esta última la más resistente,⁽¹¹⁾ se han identificado bacterias entéricas resistentes a una variedad de antibióticos en la vida silvestre antártica como *Salmonella serovar* (ser. Enteritidis) y *Campylobacter* spp.⁽¹²⁾

Existe una relación entre contaminantes en algunos ecosistemas como los metales y la microbiota, en la que se originan procesos que se adaptan los microorganismos. Espejo *et. al.* afirma que la resistencia y presencia de metales pesados puede favorecer la farmacorresistencia. En la Antártida se convierte en un problema a medida que aumenta la presencia humana en la región, ha causado que las bacterias que habitan en este lugar adquieran resistencia a los metales pesados.⁽¹³⁾

La resistencia es un proceso tanto natural como evolutivo, debido a las mutaciones y transferencia de genes, cuando todas las cepas pertenecientes a la misma especie son resistentes a un antibiótico se denomina resistencia natural; cuando solo aparece en algunas cepas de una especie sensible se habla de resistencia adquirida y es originado por mutaciones o por la adquisición de nuevos genes.⁽¹⁴⁾

La difusión de dichos microorganismos y elementos genéticos proporciona la información sobre el comportamiento en determinados ecosistemas, permite que se genere una línea base para el descubrimiento de fármacos para su identificación y selección de nuevos antibióticos para uso terapéutico.⁽¹⁵⁾ Entre estos descubrimientos está el cefiderocol de la familia de las cefalosporinas, que utiliza sideróforos para realizar su mecanismo de acción frente a bacterias Gram negativas multirresistentes como *Pseudomonas spp* productores de carbapenemasas.⁽¹⁶⁾

La resistencia es un problema creciente de la salud pública, el objetivo de la presente revisión es describir los diferentes genes que codifican para la resistencia bacteriana, metales pesados y la nueva alternativa terapéutica para las bacterias multirresistentes.

MÉTODOS

Se realiza una revisión del tema sobre resistencia bacteriana en la Antártida, océanos y nuevas opciones antibióticas. Se utiliza el mismo proceso de traducción de sintaxis que para las búsquedas de revisiones sistemáticas.

Criterios de inclusión: artículos de los últimos ocho años, que incluyen temas relacionados con genes de resistencia, metales pesados, Antártida, océanos y antibacterianos y se establecen límites de idioma (español, inglés y portugués).

Se utilizan bases de datos como Science Direct, Redalyc, Google Scholar, NCBI, Pubmed, Proquest, Dialnet, y Lilacs, las palabras empleadas son validadas en DeCS, de las fuentes bibliográficas, se rastrean las palabras antibacterianas, farmacoresistencia bacteriana, genes bacterianos, metales pesados, regiones antárticas y océano atlántico o su equivalente en otros idiomas para situar los títulos, tanto en los buscadores como en los listados de publicaciones.

Para las palabras en el idioma inglés se utiliza MeSH y en la búsqueda de bases de datos se usa la estrategia de búsqueda ("genes, bacterial"[MeSH Terms] OR ("genes"[All Fields] AND "bacterial"[All Fields]) OR "bacterial genes"[All Fields] OR ("genes"[All Fields] AND "bacterial"[All Fields]) OR "genes, bacterial"[All Fields]) AND ("antarctic regions"[MeSH Terms] OR ("antarctic"[All Fields] AND "regions"[All Fields]) OR "antarctic regions"[All Fields]).

DESARROLLO

Mecanismos y genes de resistencia

Diferentes autores^(5,17) han detectado una gran variedad de genes que codifican para la resistencia de antibióticos betalactámicos, sulfonamidas, tetraciclina, vancomicina, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y macrólidos en bacterias aisladas a partir de muestras de la microbiota de pingüinos, esponjas, aguas residuales, núcleos de hielo antártico y océanos cuya acción se compila ,tabla 1.

Tabla 1. Genes de resistencia que se han identificado en la Antártida, con diversos antibióticos como betalactámicos, aminoglucósidos, macrólidos, sulfonamidas y fluoroquinolonas

Gen	Tipo de resistencia
<i>sul1, sul2, sul3</i> ^(10,17)	sulfonamidas ⁽¹⁰⁾
<i>strA</i> y <i>strB</i> ⁽¹⁷⁾	estreptomicina ⁽¹⁷⁾
<i>tetM, tetA, tetB, tetG</i> ^(21,22)	tetraciclina ⁽²⁸⁾
<i>ermB</i> ⁽²³⁾	macrólidos ⁽²⁸⁾
<i>mecC</i> ⁽²⁴⁾	meticilina ⁽²⁹⁾
<i>blaCTX-M, blaPSE, blaCMY</i> ⁽²²⁾ <i>blaTEM, blaSFO, blaFOX</i> ⁽²⁵⁾ <i>blaIMP, blaSHV-1, blaGES-1, blaNDM-1</i> y <i>blaKPC</i> ⁽¹⁰⁾	betalactámicos ⁽²⁸⁾
<i>aadB, aacC</i> ⁽²²⁾	gentamicina, amikacina, tobramicina y kanamicina ⁽²²⁾
<i>cphA</i> ⁽²⁵⁾	carbapenémicos ⁽³⁰⁾
<i>mexF</i> ⁽²⁵⁾	Gen de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , que confiere resistencia a las fluoroquinolonas, cefalosporinas de cuarta generación, tetraciclina, imipenem y cloranfenicol ⁽²⁵⁾
<i>oprD</i> y <i>oprJ</i> ⁽²⁵⁾	La mutación de OprD es el mecanismo más frecuente para la resistencia al carbapenem en <i>P. aeruginosa</i> y se asocia con las bombas de eflujo ⁽²⁵⁾
<i>acrA</i> ⁽²⁰⁾	Se asocia a bombas de eflujo a múltiples antibióticos: tetraciclina, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, betalactámicos y macrólidos ⁽³¹⁾
<i>int1</i> ^(26, 27)	aminoglucósidos, quinolonas y betalactámicos ⁽³²⁾

Se ha identificado una resistencia que en su mayoría codifica para bombas de eflujo.⁽¹⁸⁾ Son comunes los mecanismos de resistencia para la inactivación de los antibióticos, ⁽¹⁹⁾ se lleva a cabo por medio de enzimas que hidrolizan el antibiótico y destruyen su acción antibacteriana, no tienen acción sobre el microorganismo ⁽¹⁸⁾ y en los sistemas de protección celular específicos se dificulta la acción del antibiótico sobre la inhibición de la síntesis de proteínas, tabla 2.⁽²⁰⁾

Tabla 2. Genes de resistencia que se han identificado en el océano, con diversos antibióticos como la tetraciclina, ciprofloxacina, nitrofurantoína, sulfonamidas y betalactámicos

Gen	Tipo de resistencia
<i>tetC</i> ⁽⁵⁾	tetraciclina ⁽²⁸⁾
<i>marA</i> ⁽⁵⁾	Resistencia a ciprofloxacina y la tetraciclina, incluida la promoción de la salida de antibióticos ⁽³⁵⁾
<i>rosB</i> ⁽⁵⁾	nitrofurantoína ⁽⁵⁾
<i>Sul1, sul2</i> ⁽³³⁾	sulfonamidas ⁽¹⁰⁾
<i>bl2b-tem1, blaKPC-2, blaCTX-M-15, blaOXA-17</i> ⁽³⁴⁾	betalactámicos ⁽²⁸⁾

Resistencia a metales pesados

Las bacterias han desarrollado diversos mecanismos de resistencia para tolerar los efectos nocivos de los metales pesados, entre ellos se encuentran: los componentes celulares que capturan a los iones de los metales, se neutraliza su toxicidad; enzimas que modifican el

estado redox de los metales, se convierten en formas menos tóxicas; transportadores de la membrana que expulsan los metales pesados del citoplasma celular.⁽³⁶⁾

Se ha descrito la existencia de mecanismos de resistencia a metales pesados en estos ecosistemas, se encuentra que las bacterias del género *Pseudomonas spp* son resistentes al zinc, mientras que *Flavobacterium spp* es resistente al mercurio y al zinc.⁽³⁷⁾ Se ha analizado la tolerancia al mercurio, el cadmio y el zinc (en concentraciones entre 10 y 10,000 ppm), se identifica que *Arthrobacter spp*, *Pseudoalteromonas spp* y *Psychrobacter spp* toleran el zinc y el cadmio hasta 1 000 y 2 500 ppm, mientras que la tolerancia completa al mercurio se observa en concentraciones entre 10 y 500 ppm.⁽³⁸⁾

Se ha documentado que la resistencia bacteriana al mercurio se establece a través de la reducción de mercurio por el sistema de operón *mer*; los genes *merA* se relacionan con transposones que se encuentran en bacterias aisladas de sitios contaminados con mercurio.⁽³⁹⁾

Los análisis químicos de suelo, recogidas de las regiones de la isla King George (Antártida), revelan la presencia de metales pesados en concentraciones altas como: el cobre, el mercurio y el zinc. La mayoría de las cepas bacterianas *Psychrobacter sp*, *Arthrobacter sp* y *Pseudomonas sp* son resistentes al cobre, el arsénico, el cadmio, el cobalto y el cromo, se detecta la presencia de genes de resistencia a metales pesados en: *arsB*, *copA*, *czcA* y *mera*.⁽⁴⁰⁾

La bacteria *Arthrobacter oryzae* es Gram positiva, aerobia obligada, aislada del suelo en la Bahía Terra Nova de Victoria Land (Antártida), contiene genes de resistencia a los metales pesados como, *arsB* y *arsC* relacionados con la resistencia al arsenato, su genoma tiene genes de resistencia al telurio, dos operones transportadores de níquel y gen de resistencia al cobre *CopA*, un operón de transporte de molibdato y el transportador de iones de metales pesados *CscZ* relacionado con la resistencia al metal.⁽⁴¹⁾

Otra bacteria importante en este tipo de resistencia es *Pseudomonas putida*, está relacionada con la resistencia a varios metales pesados, la presencia de genes de resistencia y operones al mercurio, el cobre, el zinc, el dióxido de carbono y el plomo.⁽⁴²⁾

En otros lugares como en el océano Atlántico se han identificado bacterias resistentes a los metales pesados como *Altererythrobacter atlanticus* (*A. atlanticus*), un bacilo Gram negativo que ha sido aislado de los entornos marinos,⁽⁴³⁾ contiene genes relacionados con la resistencia a metales pesados, al manganeso gracias a ocho ATPasas de tipo P de translocación de metal que están reguladas por la familia de genes *merR* que le da el fenotipo de resistencia al manganeso de *A. atlanticus*.⁽⁴⁴⁾

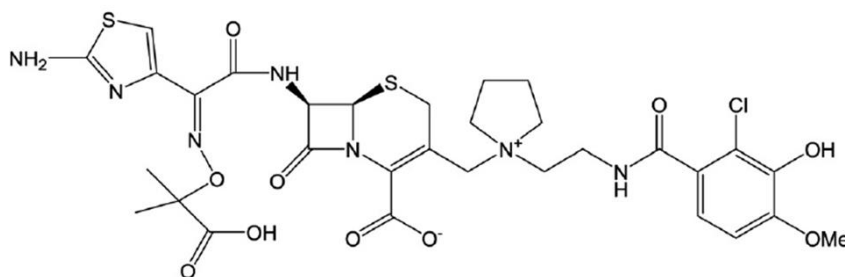
Se determina la relación entre la resistencia a metales pesados y a los antibióticos y se ha demostrado que las bacterias tienen características bioquímicas y genéticas que vinculan la resistencia a metales pesados con la resistencia a antibióticos y factores de virulencia como

la formación de biopelículas, la adherencia a tejidos del huésped; la secreción de productos tóxicos y la síntesis de enzimas hidrolíticas.⁽⁴⁵⁾

Se ha correlacionado la resistencia a metales pesados y antibióticos gracias a que los genes de resistencia a ambos puedan estar unidos en el mismo plásmido, como *Bacillus* spp que contiene un mega plásmido que le confiere la resistencia a metales y antibióticos.⁽⁴⁶⁾

Debido a las altas tasas de resistencia bacteriana no solo en el ambiente hospitalario, sino también en otros ambientes como la Antártida y los océanos, surge la necesidad de implementar nuevos antibióticos para reducir la propagación de bacterias resistentes.⁽⁴⁵⁾

El cefiderocol, es una nueva cefalosporina sideróforo, conjugada con un compuesto químico llamado catecol en la cadena lateral de la tercera posición,⁽⁴⁷⁾ tiene un espectro antibacteriano característico con una potente actividad contra una amplia gama de especies bacterianas gramnegativas, incluye las enterobacterias y bacterias no fermentables como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.⁽⁴⁸⁾ Su actividad contiene bacterias productoras de betalactamasas de clase A, B, C y D resistentes a los carbapenémicos, figura 1.⁽⁴⁹⁾



(B) Cefiderocol catechol 3-methoxy

Figura 1. Estructura química de Cefiderocol que posee un grupo catecol y metoxi

El mecanismo de acción consiste en que la cadena lateral del catecol permite la unión del ión férrico del hierro, el complejo resultante de iones cefiderocol e hierro se transporta a las bacterias a través de sistemas transportadores de hierro férrico, deriva la destrucción de la síntesis de la pared celular,⁽⁵⁰⁾ tiene afinidad por la proteína de unión a la penicilina 3 (PBP3) de las enterobacterias y las bacterias no fermentadoras.⁽⁴⁸⁾ Se considera que esta actividad se debe no solo a la absorción eficiente a través de los sistemas sideróforos activos, sino a la alta estabilidad del cefiderocol contra la hidrólisis de las carbapenemasas, figura 2.⁽⁴⁹⁾

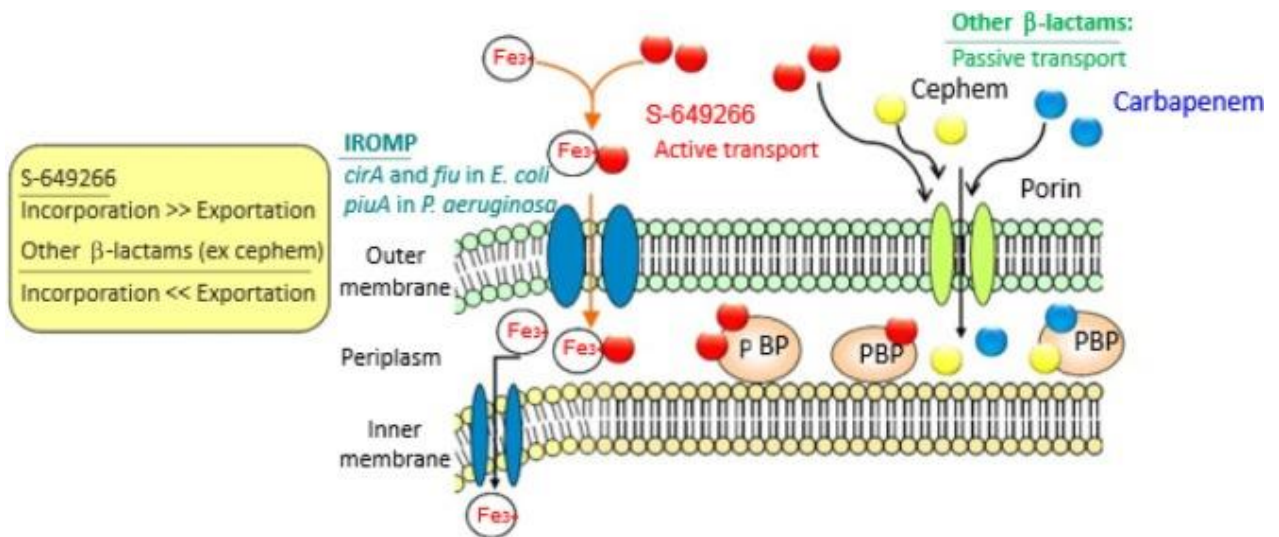


Figura 2. Acción del Cefiderocol

Se evidencia el acoplamiento de iones de hierro al complejo sideróforo-cefalosporina y luego el transporte del complejo al espacio periplásmico en el que la cefalosporina liberada se adhiere a las proteínas de unión a la penicilina de la pared celular. Más allá del espacio periplásmico, el complejo sideróforo permite que las β -lactamas penetren en la célula a través del transporte pasivo.

CONCLUSIONES

La resistencia bacteriana es un problema a nivel mundial, causa una gran preocupación debido a la transferencia horizontal de genes de resistencia en estos ecosistemas que han sido favorecidos por la actividad humana; pero se debe a la capacidad que tienen las bacterias autóctonas en estos lugares para evolucionar y sobrevivir en el ambiente extremo. Las bacterias no solo tienen la capacidad de resistir a los antibióticos, sino también a otros compuestos como los metales pesados, ha causado una alta contaminación de estos químicos en el medio ambiente que facilita la adquisición de resistencia, es importante evitarla en los diferentes ecosistemas con los materiales que poseen una alta toxicidad.

Se ha determinado que la farmacoresistencia y resistencia a metales pesados se relacionan entre sí, debido a que utilizan mecanismos similares para resistir ante un agente antibacteriano, está codificada por la presencia de genes y factores de virulencia en las bacterias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dirección Nacional del Antártico Instituto Antártico Argentino. Programa Antártico Argentino Plan Anual Antártico 2018-2019 [Internet]. Argentina: Dirección Nacional del Antártico Instituto Antártico Argentino; 2019 [citado 21 Nov 2021]. Disponible en: https://cancilleria.gob.ar/userfiles/ut/paa_2018_2019_0.pdf
2. Brat K, Sedlacek I, Sevcikova A, Merta Z, Laska K, Sevcik P. Imported anthropogenic bacteria may survive the Antarctic winter and introduce new genes into local bacterial communities. Pol Polar Res [Internet]. 2016 [citado 21 Nov 2021];37(1):89-104. Disponible

en:

https://journals.pan.pl/Content/99624/PDF/10183_Volume37_Issue1_05_paper.pdf?handle_r=pdf

3. Michaud L, Giudice A, Mysara M, Monsieurs P, Raffa C, Leys N, et al. Snow surface microbiome on the high antarctic plateau (DOME C). PLoS ONE [Internet]. 2014 [citado 21 Nov 2021];9(8):1–12. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4125213/>

4. Calisto N, Gómez C, Muñoz P. Resistencia a antibióticos en bacterias recolectadas en agua de mar en las proximidades de bases antárticas. An Inst Patagon [Internet]. 2019 [citado 21 Nov 2021];46(3):29–39. Disponible en:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-686X2018000300029#:~:text=La%20presencia%20de%20resistencia%20a,con%20la%20proximidades%20del%20emisario

5. Hatosy S, Martiny A. The Ocean as a Global Reservoir of Antibiotic Resistance Genes. Appl Environ Microbiol [Internet]. 2015 [citado 21 Nov 2021];81(21):7593–99. Disponible en:

<https://aem.asm.org/content/aem/81/21/7593.full-text.pdf>

6. Rabbia V, Bello H, Jiménez S, Quezada M, Domínguez M, Vergara L, et al. Antibiotic resistance in Escherichia coli strains isolated from Antarctic bird feces, water from inside a wastewater treatment plant, and seawater samples collected in the Antarctic Treaty area. Polar Sci [Internet]. 2016 [citado 21 Nov 2021];(2):123–31. Disponible en:

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1873965216300160?token=D2D8979C0C8A89D6FAE803C0568489D08007638036AE963E7734440500B2A0B7366BAD941BBFCB752FDE5426B3D53653&originRegion=us-east-1&originCreation=20210423131249>

7. Power L, Samuel A, Smith J, Stark S, Gillings R, Gordon M. Escherichia coli out in the cold: Dissemination of human-derived bacteria into the Antarctic microbiome. Environ Pollut [Internet]. 2016 [citado 21 Nov 2021];215:58–65. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0269749116302792>

8. Hernández F, Calisto N, Gómez C, Gómez M, Ferrer J, González G, et al. Occurrence of antibiotics and bacterial resistance in wastewater and sea water from the Antarctic. J Hazard Mater [Internet]. 2019 [citado 21 Nov 2021];363:447–56. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.07.027>

9. Hernández J, González D. Anthropogenic antibiotic resistance genes mobilization to the polar regions. Infect Ecol Epidemiol [Internet]. 2016 [citado 21 Nov 2021];6(1):32112. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5149653/pdf/IEE-6-32112.pdf>

10. Tan L, Li L, Ashbolt N, Wang X, Cui Y, Zhu X, et al. Arctic antibiotic resistance gene contamination, a result of anthropogenic activities and natural origin. Sci Total Environ [Internet]. 2018 [citado 21 Nov 2021];21:1176–84. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969717328127?via%3Dihub>

11. Laganà P, Caruso G, Corsi I, Bergami E, Venuti V, Majolino D, et al. Do plastics serve as a possible vector for the spread of antibiotic resistance? First insights from bacteria associated to a polystyrene piece from King George Island (Antarctica). Int J Hyg Envir Heal [Internet]. 2019 [citado 21 Nov 2021];222(1):89–100. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1438463918304255>

- 12.Cerdà M, Moré E, Ayats T, Aguilera M, Muñoz S, Antilles N, et al. Do humans spread zoonotic enteric bacteria in Antarctica? *Sci Total Environ* [Internet]. 2019 [citado 21 Nov 2021];654:190–6. Disponible en: https://repositori.irta.cat/bitstream/handle/20.500.12327/668/Cerd%C3%A0-Cu%C3%A9llar_Do%20Humans_2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- 13.Espejo W, Sandoval M, Celis J, López J, Riquelme F. Posibles implicancias ambientales debidas a la resistencia a Metales Pesados en bacterias aisladas de excretas del pingüino de Humboldt. *Interciencia* [Internet]. 2017 [citado 21 Nov 2021];42(5):324–30. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/339/33952810010.pdf>
- 14.Oromí J. Resistencia bacteriana a los antibióticos. *Med Integral* [Internet]. 2014 [citado 21 Nov 2021];36(10):367–405. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-pdf-10022180>
- 15.Acevedo R, Severiche C, Jaimes J. Bacterias resistentes a antibióticos en ecosistemas acuáticos. *Rev P+L* [Internet]. 2016 [citado 21 Nov 2021];10(2):160–72. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/pml/v10n2/v10n2a15.pdf>
- 16.Kazmierczak K, Tsuji M, Wise G, Hackel M, Yamano Y, Echols R, et al. In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo- β -lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014). *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2019 [citado 21 Nov 2021];53(2):177–84. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857918302991?via%3Dihub>
- 17.Okubo T, Ae R, Noda J, Iizuka Y, Usui M, Tamura Y. Detection of the sul2–strA–strB gene cluster in an ice core from Dome Fuji Station, East Antarctica. *J Glob Anti Microb Resist* [Internet]. 2019 [citado 21 Nov 2021];17(1):72–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213716518302212>
- 18.Pérez-Cano HJ, Robles-Contreras A. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Rev Med MD* [Internet]. 2013 [citado 21 Nov 2021];4.5(3):186–91. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2013/md133i.pdf>
- 19.Van Goethem W, Pierneef R, Bezuidt I, Van De Peer Y, Cowan A, Makhalanyane P. A reservoir of “historical” antibiotic resistance genes in remote pristine Antarctic soils. *Microbiome* [Internet]. 2018 [citado 21 Nov 2021];6(40):1–12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5824556/>
- 20.McCann M, Christgen B, Roberts A, Su Q, Arnold E, Gray D, et al. Understanding drivers of antibiotic resistance genes in High Arctic soil ecosystems. *Environ Int* [Internet]. 2019 [citado 21 Nov 2021];125:497–504. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S016041201832587X?token=670EA7B0F7CE269CC616F7007964ABB40AD77AF24F35790E1AC7511082962BDC85B1415A62060BE6959D7E64127B08DA>
- 21.Rahman H, Sakamoto Q, Kitamura I, Nonaka L, Suzuki S. Diversity of tetracycline-resistant bacteria and resistance gene tet(M) in fecal microbial community of Adélie penguin in Antarctica. *Polar Biol* [Internet]. 2015 [citado 21 Nov 2021];38(10):1775–81. Disponible en: <https://www.readcube.com/articles/10.1007/s00300-015-1732-x>
- 22.Retamal P, Llanos S, Moreno L, López J, Vianna J, Hernández J, Medina G, Castañeda F, Fresno M, González D. Isolation of drug resistant *Salmonella enterica* serovar enteritidis

strains in gentoo penguins from Antarctica [Internet]. Santiago, Chile: Universidad de Chile; 2017 [citado 20 Ago 2021]. Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/148543>
<http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/148543/Isolation-of-drug-resistant-Salmonella-enterica.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

23.Santestevan A, de Angelis Zvoboda D, Prichula J, Pereira R, Wachholz R, Cardoso A, et al. Antimicrobial resistance and virulence factor gene profiles of Enterococcus spp. isolates from wild Arctocephalus australis (South American fur seal) and Arctocephalus tropicalis (Subantarctic fur seal). World J Microbiol Biotechnol [Internet]. 2015 [citado 21 Nov 2021];31(12):1935–46. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11274-015-1938-7>

24.Pantůček R, Sedláček I, Indráková A, Vrbovska V, Mašlaňová I, Kovařovic V, et al. Staphylococcus edaphicus sp. nov., isolated in Antarctica, harbors the mecC gene and genomic islands with a suspected role in adaptation to extreme environments. Appl Environ Microbiol [Internet]. 2018 [citado 21 Nov 2021];84(2):e01746-17. Disponible en: <https://aem.asm.org/content/aem/84/2/e01746-17.full.pdf>

25.Wang F, Stedtfeld D, Kim S, Chai B, Yang L, Stedtfeld M, et al. Influence of soil characteristics and proximity to antarctic research stations on abundance of antibiotic resistance genes in soils. Environ Sci Technol [Internet]. 2016 [citado 21 Nov 2021];50(23):12621–29. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.est.6b02863>

26.Antelo V, Romero H, Batista S. Detection of integron integrase genes on King George Island, Antarctica. Advances in Polar Science [Internet]. 2015 [citado 21 Nov 2021];26(1):30–7. Disponible en: <http://www.aps-polar.org/paper/2015/26/01/A20150104/full>

27.Stark S, Corbett A, Dunshea G, Johnstone G, King C, Mondon A, et al. The environmental impact of sewage and wastewater outfalls in Antarctica: An example from Davis station, East Antarctica Water Res [Internet]. 2016 [citado 21 Nov 2021];105:602-14. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0043135416307035?via%3Dihub>

28.Rodríguez S, Chamorro S, Marti E, Huerta B, Gros M, Sánchez A, et al. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river. Water Res [Internet]. 2015 [citado 21 Nov 2021];69(1):234–42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004313541400791X>

29.Vindel A, Cercenado E. Staphylococcus aureus resistentes a la meticilina portadores del gen mecC: ¿un problema emergente? Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2016 [citado 21 Nov 2021];34(5):277–79. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X16000513>

30.López D, Torres I, Prada F. Genes de resistencia en bacilos Gram negativos: Impacto en la salud pública en Colombia. Univ Salud [Internet]. 2016 [citado 21 Nov 2021];18(1):190–202. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/reus/v18n1/v18n1a18.pdf>

31.Pakzad I, Zayyen M, Taherikalani M, Boustanshenas M, Lari R. Contribution of AcrAB efflux pump to ciprofloxacin resistance in Klebsiella pneumoniae isolated from burn patients. GMS Hygiene and Infection Control [Internet]. 2013 [citado 21 Nov 2021];8(2):1–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3850228/pdf/HIC-08-15.pdf>

32. Troncoso C, Pavez M, Santos A, Salazar R, Barrientos L. Implicancias Estructurales y Fisiológicas de la Célula Bacteriana en los Mecanismos de Resistencia Antibiótica. *Int J Morphol* [Internet]. 2018 [citado 21 Nov 2021];35(4):1214–23. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijmorphol/v35n4/0717-9502-ijmorphol-35-04-01214.pdf>
33. Na G, Zhang W, Zhou S, Gao H, Lu Z, Wu X, et al. Sulfonamide antibiotics in the Northern Yellow Sea are related to resistant bacteria: Implications for antibiotic resistance genes. *Mar Pollut Bull* [Internet]. 2014 [citado 21 Nov 2021];84(1-2):70-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025326X14003178?via%3Dihub>
34. Sellera P, Fernandes R, Moura Q, Souza A, Cerdeira L & Lincopan N. Draft genome sequence of *Enterobacter cloacae* ST520 harbouring blaKPC-2, blaCTX-M-15 and blaOXA-17 isolated from coastal waters of the South Atlantic Ocean. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2017 [citado 21 Nov 2021];10:279–80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213716517301455?via%3Dihub>
35. Jaktaji R, Ebadi R. Study the expression of marA gene in ciprofloxacin and tetracycline resistant mutants of *Escherichia coli*. *Iran J Pharm Sci* [Internet]. 2013 [citado 21 Nov 2021];12(4):923–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3920692/pdf/ijpr-12-923.pdf>
36. Salgado I, Carballo M, Martínez A, Cruz M, Durán C. Interacción de aislados bacterianos rizosféricos con metales de importancia ambiental. *Tecnol Cienc Agua* [Internet]. 2012 [citado 21 Nov 2021];3(3):83-95. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/tca/v3n3/v3n3a6.pdf>
37. González M, Urtubia R, Del Campo K, Lavín P, Wong C, Cárdenas A., et al. Antibiotic and metal resistance of cultivable bacteria in the Antarctic sea urchin. *Antarct Sci* [Internet]. 2016 [citado 21 Nov 2021];28(4):261-8. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/antarctic-science/article/abs/antibiotic-and-metal-resistance-of-cultivable-bacteria-in-the-antarctic-sea-urchin/C4386D8F81EC557B3DBB6C54CF6EE6D2>
38. Mangano S, Michaud L, Caruso C, Lo Giudice A. Metal and antibiotic resistance in psychrotrophic bacteria associated with the Antarctic sponge *Hemigellius pilosus* (Kirkpatrick, 1907). *Polar Biol* [Internet]. 2014 [citado 21 Nov 2021];8(1):227–35. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00300-013-1426-1>
39. Rodríguez Rojas F, Díaz Vásquez W, Undabarrena A, Muñoz Díaz P, Arenas F, Vásquez C. Mercury-mediated cross-resistance to tellurite in *Pseudomonas* spp. isolated from the Chilean Antarctic territory. *Metallomics* [Internet]. 2016 [citado 21 Nov 2021];8(1):108-17. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/mt/c5mt00256g#!divAbstract>
40. Romaniuk K, Ciok A, Decewicz P, Uhrynowski W, Budzik K, Nieckarz M, et al. Insight into heavy metal resistome of soil psychrotolerant bacteria originating from King George Island (Antarctica). *Polar Biol* [Internet]. 2018 [citado 21 Nov 2021];41(7):1319–33. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00300-018-2287-4.pdf>
41. Cho Y, Cho A, Hong G, Choi G, Kim S. Draft Genome Sequence of *Arthrobacter oryzae* TNBS02, a Bacterium Containing Heavy Metal Resistance Genes, Isolated from Soil of Antarctica. *Microbiol. Resour Announc* [Internet]. 2019 [citado 21 Nov 2021];8(4):01–18.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6346191/pdf/MRA.01501-18.pdf>

42. Rodríguez F, Tapia P, Castro E, Undabarrena A, Muñoz P, Arenas M, et al. Draft Genome Sequence of a Multi-Metal Resistant Bacterium *Pseudomonas putida* ATH-43 Isolated from Greenwich Island, Antarctica. *Front Microbiol* [Internet]. 2016 [citado 21 Nov 2021];7:1–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5099816/pdf/fmicb-07-01777.pdf>

43. Zhang G, Yang Y, Wang L. *Altererythrobacter aurantiacus* sp. nov., isolated from deep-sea sediment. *ANTON LEEUW INT J G* [Internet]. 2016 [citado 21 Nov 2021];64(1):116–21. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10482-016-0726-1>

44. Wu H, Cheng H, Zhou P, Huo Y, Wang S, Xu X. Complete genome sequence of the heavy metal resistant bacterium *Altererythrobacter atlanticus* 26DY36T, isolated from deep-sea sediment of the North Atlantic Mid-ocean ridge. *Mar Genomics* [Internet]. 2015 [citado 21 Nov 2021];24(3):289–92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1874778715300374>

45. Vallejo M, Ledesma P, Ibañez C, Aguirre L, Parada R, Vallejo B, et al. Resistencia a metales pesados, antibióticos y factores de virulencia en cepas de *Enterococcus* aisladas en la provincia del Chubut, Argentina. *Rev Soc Ven Microbiol* [Internet]. 2016 [citado 21 Nov 2021];36(1):16–22. Disponible en: <http://ve.scielo.org/pdf/rsvm/v36n1/art05.pdf>

46. Samanta A, Bera P, Khatun M, Sinha C, Pal P, Lalee A & Mandal A. An investigation on heavy metal tolerance and antibiotic resistance properties of bacterial strain *Bacillus* sp. isolated from municipal waste. *J Microbiol Biotechnol*. 2012 [citado 21 Nov 2021];2(1):178–189. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/258885867_An_investigation_on_heavy_metal_tolerance_and_antibiotic_resistance_properties_of_bacterial_strain_Bacillus_sp_isolated_from_municipal_waste/link/00b495295b1c54a851000000/download

47. Ito A, Nishikawa T, Matsumoto S, Yoshizawa H, Sato T, Nakamura R, et al. Siderophore cephalosporin cefiderocol utilizes ferric iron transporter systems for antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2016 [citado 21 Nov 2021];60(12):7396–401. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5119021/pdf/zac7396.pdf>

48. Ito A, Sato T, Ota M, Takemura M, Nishikawa T, Toba S, et al. In vitro antibacterial properties of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, against gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2018 [citado 21 Nov 2021];62(1):4–17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5740388/pdf/e01454-17.pdf>

49. Wright H, Bonomo A, Paterson L. New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2017 [citado 21 Nov 2021];23(10):704–12. Disponible en: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(17\)30495-0/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(17)30495-0/fulltext)

50. Mischnik A, Lübbert C, Mutters T. Neue β -Laktam-Antibiotika und β -Laktamase-Inhibitoren gegen multiresistente Gram-negative Erreger. *Der Internist* [Internet]. 2018 [citado 21 Nov 2021];59(12):1335–43. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00108-018-0508-0>

Conflicto de intereses.

Los autores declaran que no existe conflicto de interés para la publicación del artículo.

Citar como: López Velandia DP, Tibaduiza Ballesteros V, Angarita Merchán M. Bacterias multirresistentes en ecosistemas aislados, ¿existe alternativa terapéutica? Medimay [Internet]. 2021 Abr-Jun [citado: fecha de acceso];28(2):259-72. Disponible en: <http://www.revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1622>

Contribución de autoría.

Participación según el orden acordado por cada uno de los autores de este trabajo.

Autor

Diana Paola López Velandia

Contribución

Conceptualización, análisis formal, metodología, supervisión, validación, visualización, redacción (borrador original), redacción original (revisión y redacción).

Valentina Tibaduiza Ballesteros

Conceptualización, curación de datos, análisis formal, metodología, validación, redacción (borrador original).

Maritza Angarita Merchán

Conceptualización, análisis formal, metodología, supervisión, validación, visualización, redacción (borrador original), redacción original (revisión y redacción).

Este artículo se encuentra protegido con [una licencia de Creative Commons Reconocimiento- No Comercial 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos, siempre que mantengan el reconocimiento de sus autores.

