

# La Resistencia Bacteriana a Antibióticos: Un Problema Ambiental y Multisectorial

## Microbial Antimicrobial Resistance: An Environmental and Multidisciplinary Problem

Blanca Estela Rivera-Chavira\*, Oskar Alejandro Palacios, Jaime Raúl Adame-Gallegos, Guadalupe Virginia

Nevárez-Moorillón\*

*Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Chihuahua. 31125. Chihuahua, Chih. México. \*E mail:*

[bchavira@uach.mx](mailto:bchavira@uach.mx); [vnevare@uach.mx](mailto:vnevare@uach.mx) Teléfono: +52 614 236 6000

*Recibido:* 07 de abril 2020

*Aceptado:* 14 de octubre 2020

### Resumen

El uso de antibióticos ha sido de gran utilidad a la humanidad en el tratamiento de enfermedades infecciosas, pero por el abuso en su utilización en la terapéutica y en la industria de producción de alimentos, se ha convertido también en un problema de salud pública. La acumulación de residuos de antibióticos en el ambiente, así como la presencia de bacterias resistentes o genes de resistencia a estos compuestos, puede ser una fuente potencial para la aparición de nuevas bacterias resistentes o multiresistentes a antibióticos. Los ecosistemas pueden tener diferentes respuestas a la presencia de antibióticos o bacterias resistentes a estos compuestos, derivados de actividades antropogénicas; uno de estos ecosistemas son los manglares, que pueden considerarse humedales naturales en donde los antibióticos pueden eliminarse. No obstante, el problema es multifactorial, y para su solución, deben involucrarse muy diversos actores gubernamentales y agencias internacionales, pero también es fundamental, la educación y participación ciudadana, en el uso cuidadoso de los antibióticos.

**Palabras clave:** Residuos antibióticos, Genes de Resistencia, Ambientes impactados, Manglares

### Abstract

The use of antimicrobial compounds has been particularly useful for the human society in the treatment of infectious diseases; however, its clinical abuse, as well as the excessive use in food production chain, is a huge public health problem. Accumulation of antibiotic residues in the environment, as well as the presence of drug-resistant bacteria or antibiotic resistance genes, can lead to the appearance of new multidrug-resistant bacteria. Different ecosystems can have diverse responses to the presence of these contaminants derived from human activities; one of those ecosystems is mangroves, which can be considered natural wetlands in where the antibiotic residues can be eliminated. The microbial antimicrobial resistance problem is related to many different sectors; therefore, several actors need to get involved to solve it, including international agencies and governments; nevertheless, community education is also essential, as well as citizen participation on the careful use of antibiotics.

**Keywords:** Antibiotic residues, Antibiotic resistance genes, Contaminated environments, Mangroves.

## INTRODUCCIÓN

Uno de los grandes avances en la medicina fue el uso de la penicilina contra enfermedades infecciosas, tal como lo propuso Alexander Fleming en 1928 (Tan y Tatsumura, 2015); este descubrimiento marca el inicio de la era de los antibióticos. A partir de ese momento, se incrementó la búsqueda de antibióticos de origen natural producidos por bacterias, hongos y plantas; sin embargo, aunque estos agentes químicos matan o inhiben el crecimiento de las bacterias, en un tiempo relativamente corto, los microorganismos desarrollaron mecanismos de acción para contrarrestar su efecto. Con la finalidad de incrementar la actividad y estabilidad de los antibióticos obtenidos de fuentes naturales, se modificaron (antibióticos semi-sintéticos) o sintetizaron químicamente (antibióticos sintéticos), aumentando así las opciones terapéuticas disponibles. Desgraciadamente, la resistencia también se presentó para estos compuestos y actualmente se sabe que una vez que sale un nuevo antibiótico al mercado, en menos de dos años las bacterias desarrollan resistencia, generando que existan bacterias resistentes a uno o más antibióticos en todo el mundo (O'Brien y Wright, 2011; Berglud, 2015). El objetivo de la presente revisión es plantear el problema global de la distribución de microorganismos multiresistentes a antibióticos, haciendo énfasis en su distribución ambiental, en especial con un ecosistema poco caracterizado, como son los manglares.

### Emergencia epidemiológica

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es un grave problema de salud pública, ya que en los últimos años han aumentado los patógenos con resistencia a la mayoría de los antimicrobianos disponibles. Al año mueren a nivel mundial 700,000 personas debido a infecciones por microorganismos resistentes para las que no existe un tratamiento eficaz. Se ha estimado que de no establecerse medidas de prevención y control adecuadas, para el 2050 pueden presentarse hasta 10 millones de muertes al año, por lo que podría ser la primera causa de muerte alrededor del mundo (O'Neill, 2016).

La situación de emergencia epidemiológica existente es el resultado de prácticas humanas muy comunes, como son: el uso indiscriminado de antibióticos para el tratamiento de pacientes y animales, además en veterinaria su aplicación como promotores de crecimiento animal. El uso indiscriminado de antibióticos para la salud humana es principalmente por esquemas de tratamiento inadecuado, el mal seguimiento del tratamiento por parte de los pacientes, y la automedicación. La resistencia puede presentarse a uno o más antibióticos: cuando hay resistencia al menos a 3 o más grupos de antibióticos se denomina multiresistencia (MDR), la resistencia a todos los antimicrobianos menos a 2 grupos se conoce como extremadamente resistente (XDR) y la panresistencia (PDR) es la resistencia a todos los antibióticos

disponibles (Garza-Ramos, 2009; WHO, 2018; Patini y col., 2020).

Existen evidencias científicas de presencia de RAM o de genes relacionados con resistencia a antimicrobianos, en ambientes o tiempos previos al uso terapéutico de los antibióticos. Esto no es difícil de entender si se considera que hay diferentes comunidades de microorganismos en un ambiente en particular, y algunos de estos microorganismos producen antimicrobianos que matan a sus competidores. También, los organismos superiores como plantas y animales, producen compuestos a los que los microorganismos se adaptan para sobrevivir. Sin embargo, han sido las actividades humanas las que han provocado un incremento acelerado de la RAM (Bhullar y col., 2012; Perron y col., 2015).

### Mecanismos de resistencia a antibióticos

Considerando que las bacterias desarrollan resistencia cuando se encuentran en ambientes donde hay o se utilizan constantemente los antibióticos, el ámbito hospitalario es el espacio ideal para que se seleccionen bacterias resistentes a estos compuestos. No es de extrañar que los antibióticos más utilizados en la práctica clínica sean a los que se presenta mayor resistencia, pues su presencia ejerce una presión selectiva; los microorganismos que se adaptan o resisten tienen ventajas sobre aquellos sensibles. Para sobrevivir a la presencia de antibióticos, las bacterias han desarrollado cuatro mecanismos: 1) el antibiótico entra a la célula bacteriana pero ésta lo expulsa antes de que ejerza algún efecto; b) el antibiótico entra pero la bacteria lo modifica o lo destruye con sus enzimas; c) la bacteria modifica el sitio de unión del antibiótico, por lo que no puede actuar y d) se presenta una modificación en la permeabilidad de la membrana bacteriana (Garza-Ramos y col., 2009; Wright, 2011).

La resistencia de las bacterias a los antibióticos puede ser de dos tipos: intrínseca, que se presenta de manera natural o constitutiva “de nacimiento”, y la adquirida, que se produce por mutaciones del material genético, o por transferencia de genes de resistencia, por lo que “se pasó de bacteria a bacteria”. Las bacterias heredan los genes de resistencia a su descendencia de manera vertical, es decir, conforme se reproducen por “herencia”. Si se considera que una bacteria como *Escherichia coli*, el patógeno principal de las infecciones de vías urinarias y cuadros diarreicos, se duplica cada 20 minutos y de manera exponencial, el desarrollo de un proceso infeccioso sintomático es sólo cuestión de horas. Por otro lado, la transferencia de genes de resistencia puede ser entre organismos no relacionados, de forma horizontal, “no como herencia”. Este tipo de transmisión implica que una bacteria pasa la información genética a otra del mismo o de diferente género, lo que epidemiológicamente es muy importante pues es la forma en que se disemina la resistencia

tanto en el medio hospitalario como en la comunidad (Garza-Ramos y col., 2009).

La transferencia de resistencia entre bacterias se debe a la movilidad de los genes de resistencia, que se encuentran en elementos genéticos móviles, incluyendo plásmidos (moléculas de ADN extracromosomal que se replican independientemente del cromosoma bacteriano) y virus bacterianos (bacteriófagos) que se insertan en el cromosoma bacteriano para reproducirse. Otros elementos genéticos móviles son los transposones, que son secuencias de ADN que pueden migrar entre plásmidos y cromosomas. También existen los integrones, que son plataformas genéticas que capturan y acumulan genes de resistencia y que son los principales responsables de la resistencia a múltiples antibióticos, dando origen a las llamadas “superbacterias”. Tanto los plásmidos como los transposones pueden llevar varios genes de resistencia a antibióticos (Vinuesa, 2018).

La transferencia de genes de resistencia a antibióticos entre bacteria puede ocurrir de varias formas: la más frecuente es a través de un puente entre los citoplasmas de las bacterias por donde pasan genes de resistencia contenidos en plásmidos conjugativos, desde la bacteria donadora a la receptora (conjugación). Otra forma consiste en la toma de ADN directamente del ambiente (transformación) y finalmente a través de bacteriófagos, virus que infectan bacterias y que portan genes de resistencia a antibióticos. Cuando los fagos introducen su genoma en la célula huésped tienen que insertarlo en el cromosoma bacteriano para reproducirse (transducción) (Norman y col., 2009; Mazaheri y col., 2011).

### Los antibióticos y las bacterias resistentes en el ambiente

La resistencia causada por el uso inapropiado de antibióticos en seres humanos ha sido el foco de atención de la investigación científica durante muchos años. Sin embargo, es importante destacar que sólo el 30% de los antibióticos que se producen a nivel mundial se aplican en salud humana; el restante 70% se utiliza en animales que se utilizan para consumo humano (carne, leche, huevo), ya sea para el tratamiento o preservación de la salud, o como promotores de crecimiento. Los antibióticos también se han empleado en la preservación de alimentos, así como en la agricultura para el control de plagas. Todas estas actividades también contribuyen de manera importante a la generación de resistencia bacteriana a los antibióticos (Pérez, 2018).

En los últimos años, se ha prestado especial atención al papel que juega el medio ambiente en la resistencia a los antibióticos. Los ecosistemas como el agua y el suelo son ricos en comunidades microbianas, donde las bacterias ambientales pueden adquirir genes provenientes de bacterias resistentes que llegan ahí como producto de las actividades humanas. Además, la descarga de antibióticos ejerce una presión selectiva para la presencia de microorganismos resistentes.

Las plantas de tratamiento de aguas residuales que llevan desechos hospitalarios y de la industria farmacéutica se

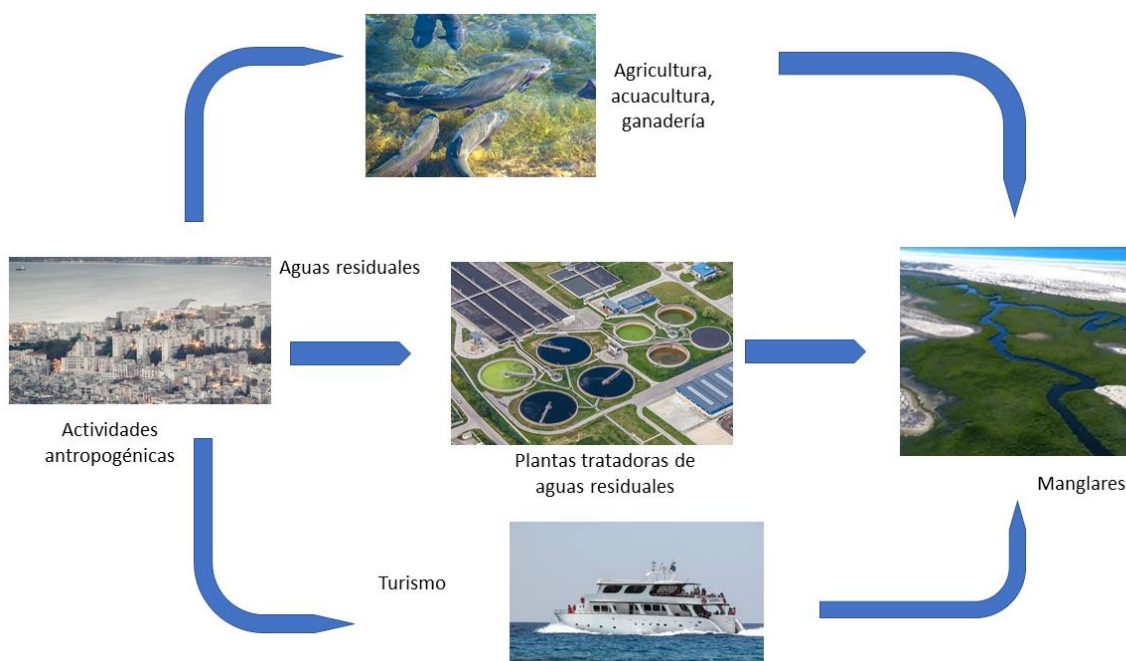
consideran la fuente principal de bacterias resistentes, genes de resistencia y antibióticos y/o sus metabolitos. Los efluentes provenientes de dichas plantas aún son contaminantes ambientales, pues está documentado que durante el tratamiento biológico aerobio de aguas residuales no se elimina el 100% de las bacterias (algunas resistentes logran sobrevivir), considerando que las plantas de tratamiento no están diseñadas para eliminar antibióticos.

Otras fuentes de bacterias resistentes, genes de resistencia y antibióticos, que contribuyen a la problemática de la resistencia son algunas prácticas agrícolas como es el uso de estiércol para abono, el cual, en conjunto con la materia fecal de animales, llega a mezclarse con corrientes de agua superficial, por ejemplo, de lluvia, generando escurrimientos que extienden los contaminantes en el suelo, pudiendo llegar incluso hasta los mantos acuíferos. Lo mismo sucede con los antibióticos, caducos o incluso aún activos, que se eliminan en la basura doméstica y/o el drenaje. Cabe mencionar que también el uso de estos antibióticos por personas que los recogen de la basura puede generar resistencia a los mismos, al no estar completos para un tratamiento y/o no tener la actividad requerida (Gothwal and Shashidhar, 2015). También se ha demostrado la presencia de antibióticos en otro tipo de aguas superficiales como las de arroyos, lagos, ríos, mares y océanos, en agua del grifo, sedimentos, lodos e incluso plantas y animales acuáticos. Existen evidencias científicas de que las concentraciones de antibióticos encontradas en algunos reservorios ambientales deben de ser subletales para estimular el desarrollo de la resistencia, sin eliminar a las bacterias (Gullberg et al., 2011; Pruden et al., 2013; Lara et al., 2019).

### Efecto de los antibióticos y de las bacterias resistentes sobre diferentes ecosistemas, el ejemplo de los manglares

El reciclaje de la materia orgánica que tiene lugar en los diferentes ecosistemas, está influenciado por las características de los factores abióticos y por la composición de la comunidad biológica del sitio. En la degradación del material orgánico, los microorganismos tienen un papel muy importante, porque llevan a cabo procesos que forman parte de los ciclos biogeoquímicos de la naturaleza. Por ello, en los diferentes ecosistemas existen comunidades microbianas capaces de degradar diferentes contaminantes (Maier y col., 2009). El problema surge cuando la concentración de los contaminantes es mayor a la capacidad de degradación natural de los microorganismos. Por ello, no sería difícil encontrar microorganismos que sean capaces de eliminar los antibióticos que estén contaminando agua o suelo en un ambiente particular.

El efecto de la presencia de antibióticos, de bacterias resistentes o de elementos genéticos, será diferente en los ecosistemas; en algunos pueden ser acumulados o en algunos casos, pueden ser eliminados. Un ejemplo interesante es el de los manglares.



**Figura 1.** Problemas de contaminación de manglares, identificando fuentes de microorganismos multirresistentes a antibióticos y genes de resistencia.

Los manglares son ecosistemas que se encuentran en la zona de la desembocadura de los ríos de agua dulce en los mares u océanos, en donde hay predominancia de árboles tolerantes a concentraciones variables de salinidad. Los manglares se ubican en zonas tropicales y subtropicales, y deben su nombre a la predominancia de los árboles de mangle. Sirven como un espacio de interacción con una gran variedad de aves, peces y crustáceos, entre otros animales. Son ecosistemas con muy alta productividad, en donde las comunidades microbianas asociadas a la rizósfera, que es la zona del suelo en estrecha cercanía con las raíces de las plantas, juegan un papel importante en su funcionalidad (Rocha y col., 2016). Una de las principales funciones de los manglares es el servir de barrera de protección a las costas, ante desastres climáticos, como los ciclones (Troche-Souza y col., 2016).

En México, muchas zonas costeras son zonas de manglares, y muchos de estos sitios están ubicados en sitios de reservas ecológicas (Troche-Souza y col., 2016). Sin embargo, muchos manglares están en cercanía con zonas habitadas, y pueden tener contaminación de antibióticos y bacterias resistentes. La mayoría de los estudios relacionados con la presencia de antibióticos o de bacterias resistentes a antibióticos en manglares son de países asiáticos (Ghaderpour y col., 2015; Imchem y col., 2019). Se ha encontrado que en los manglares pueden ser sitios de acumulación de antibióticos y bacterias resistentes (Ghaderpour y col., 2015). Sin embargo, también se ha reportado que las plantas de mangle pueden reducir la acumulación de residuos de antibióticos (Li y col., 2016). También se ha reportado que hay una disminución de genes de resistencia a antibióticos en los sedimentos de los

manglares (Zhao y col., 2019). Aunque los mecanismos por los cuáles estos ecosistemas ayudan a eliminar antibióticos o genes de resistencia aún no es descrito, el papel de los manglares y otros ecosistemas en la acumulación o eliminación de contaminantes ambientales relacionados con antibióticos (residuos de antibióticos, bacterias resistentes, genes de resistencia) es un tema que debe ser más estudiado.

#### La resistencia a antibióticos, un problema multisectorial

La resistencia a los antibióticos es un problema multisectorial que se ha acordado abordar a nivel mundial a través del enfoque denominado “una salud” (ONE HEALTH), en el que se considera la interacción entre la salud humana y animal a través de la transmisión de bacterias patógenas resistentes o genes de resistencia ya sea por exposición directa entre ellos, o mediante la cadena alimenticia o el medio ambiente. La responsabilidad compartida de diferentes sectores dio lugar al surgimiento de una iniciativa internacional entre la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) para trabajar en estrecha colaboración con el objetivo de contener la RAM. Los planes de acción de estas organizaciones internacionales fueron la base para que, a partir de ellos, cada país elaborara sus políticas nacionales (Lara y col., 2019; Huijbers y col., 2019).

En su plan de acción en el año 2015, la OMS contempló cinco objetivos para disminuir el efecto de RAM en el ambiente, los que se presentan de forma esquemática en la Figura 2.





**Figura 2.** Objetivos de la OMS dentro del plan de acción contra el problema de RAM (O'Neill, 2016)

Por otra parte, la FAO en su plan global, establece la necesidad de participación del gobierno y la sociedad para minimizar la amenaza que representa la RAM para la salud pública y la producción de alimentos. Se contemplan 4 esferas de trabajos, que se ilustran en la Figura 3, y que coinciden con los objetivos marcados por la OMS. También elaboró normas internacionales para la resistencia a los antimicrobianos y las cantidades que se utilizan en producción animal; además, tomó la iniciativa de crear una base de datos sobre antimicrobianos destinados a ser utilizados en animales (Lara y col., 2019).

### El camino futuro

Desde el enfoque científico, una posible solución a la problemática de la resistencia, es la búsqueda de nuevos antimicrobianos tanto de fuentes convencionales como de fuentes no convencionales como cuevas, desiertos, aguas termales, entre otros. También se está investigando sobre nuevos blancos de acción y nuevos antibióticos mediante el uso de bases de datos de ADN y proteínas, así como el uso de la química computacional para el diseño de compuestos con mejor actividad antimicrobiana. Otra iniciativa es la búsqueda o diseño de nuevas alternativas terapéuticas como son el uso de péptidos antimicrobianos, bacteriófagos o nanomateriales (O'Brien y Wright, 2011; Challinor y Bode, 2015). Otra tarea importante a considerar es la reactivación de la industria farmacéutica en la búsqueda de nuevos antibióticos, ya que la rápida evolución de la resistencia y la restricción del uso de antimicrobianos por políticas de salud mundial los convirtió en un negocio poco rentable que requiere de una inversión alta (alrededor de 1000 millones de dólares) y un largo tiempo de espera hasta su aprobación (10 a 15 años),

además de que su periodo de uso es corto comparado con los medicamentos que se utilizan durante toda la vida, como sucede en el caso de las enfermedades crónicas-degenerativas (Muñoz, 2019).



**Figura 3.** Esferas de trabajo de la FAO en su plan global para controlar el problema de RAM (Lara y col., 2019)

El problema mundial de la resistencia bacteriana a los antibióticos requiere de la participación de todos los sectores involucrados y la suma de esfuerzos multidisciplinarios, sin embargo, las acciones para contener y minimizar los efectos en la salud humana, animal y ambiental deben ser inmediatas y globalizadas.

### Agradecimientos

El presente trabajo contó con financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, a través del FORDECYT proyecto No. 297585.

### Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

### REFERENCIAS

- Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD, Barton HA y Wright GD. 2012. Antibiotic Resistance is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome. *PLoS ONE*, **7**(4): e34953.
- Challinor VL y Bode HB. 2015. Bioactive natural products from novel microbial sources. *Ann NY Acad Sci* **1354**: 82-97.
- Garza-Ramos U, Silva-Sánchez J, Martínez-Romero E. 2009. Genética y genómica enfocadas en el estudio de la resistencia bacteriana. *Salud Publ Mex* **51**(supl 3): S439-S446.

- Ghaderpour A, Ho WS, Chew LL, Bong C., Chong VC, Thong KL, Chai LC. 2015. Diverse and abundant multi-drug resistant *E. coli* in Matang mangrove estuaries, Malaysia. *Front Microbiol* **6**: 977
- Gothwal R y Shashidha T. 2015 Antibiotic Pollution in the Environment: A Review. *Clean - Soil, Air, Water* **43**(4), 479–89.
- Gullberg E, Cao S, Berg OG, Ilback C, Sandegren L, Hughes D. y Andersson DI. 2011. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog* **7**(7), e102158.
- Huijbers P, Flach C y Larsson G. 2019. A conceptual framework for the environmental surveillance of antibiotics and antibiotic resistance. *Environ Int* **130**: 104880.
- Imchem M, Vennapu RK, Ghosh P y Kumavath R. 2019. Insights into antagonistic interactions of multidrug resistant bacteria in mangrove sediments from the South Indian state of Kerala. *Microorganisms* **7**: 678.
- Lara M, Torres M, Baez M y Albertini S. 2019. Aspectos generales del uso de antimicrobianos y su interacción con el medio ambiente: una problemática emergente. *Compend Cienc Vet.* **9**(02): 24-37.
- Li Y, Li Q, Zhou K, Sun XL, Zhao LR y Zhang YB. 2016. Occurrence and distribution of environmental pollutant antibiotics in Gaoqiao mangrove area, China. *Chemosphere* **147**: 25–35.
- Maier RM, Pepper IL y Gerba CP. 2009. *Environmental microbiology* (Vol. 397). Academic Press. Cambridge MA USA 624 p.
- Mazaheri Nezhad Fard R, Barton MD y Heuzenroeder MW. 2011. Bacteriophage-mediated transduction of antibiotic resistance in enterococci. *Lett Appl Microbiol.* **52**: 559–564.
- Muñoz K. 2019. La guerra silenciosa *Biotechnol Mov* **3**(18): 3-7.
- Norman A, Hansen LH y Sørensen SJ. 2009. Conjugative plasmids: Vessels of the communal gene pool. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* **364**: 2275–2289.
- O'Brien J y Wright GD. 2011. An ecological perspective of microbial secondary metabolism. *Curr Opin Biotech.* **22**(4), 552-558.
- O'Neill J. 2016. *Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations—The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neill. Wellcome Trust and HM Government, London.*
- Patini R, Mangino G, Martellacci L, Quaranta G, Masucci L. y Gallenzi P. 2020. The Effect of Different Antibiotic Regimens on Bacterial Resistance: A Systematic Review. *Antibiotics* **9**: 22.
- Pérez D. 2018. Cultivando al enemigo. Los animales de granja como fábricas de bacterias resistentes a antibióticos. *Biotechnol Mov* **3**(15): 14-17.
- Perron GG, Whyte L, Turnbaugh PJ, Goordial J, Hanage WP, Dantas G y Desai MM. 2015. Functional characterization of bacteria isolated from ancient arctic soil exposes diverse resistance mechanisms to modern antibiotics. *PLoS ONE* **10**: e0069533.
- Pruden A, Larsson DG, Amezquita A, Collignon P, Brandt KK, Graham DW, Lazorchak JM, Suzuki S, Silley P, Snape JR, Topp E, Zhang T y Zhu YG. 2013. Management options for reducing the release of antibiotics and antibiotic resistance genes to the environment. *Environ Health Perspect* **121**(8): 878-885.
- Rocha, L. L., Colares, G. B., Nogueira, V. L., Paes, F. A., & Melo, V. M. (2016). Distinct habitats select particular bacterial communities in mangrove sediments. *International journal of microbiology, 2016*. Article ID 3435809
- Tan, S. Y., & Tatsumura, Y. (2015). Alexander Fleming (1881–1955): discoverer of penicillin. *Singapore medical journal, 56*(7), 366.
- Troche-Souza C, Rodríguez-Zúñiga MT, Velázquez-Salazar S, Valderrama-Landeros L, Villeda-Chávez E, Alcántara-Maya A, Vázquez-Balderas B, Cruz-López MI y Ressler R. 2016. Manglares de México: extensión, distribución y monitoreo (1970/1980—2015). *Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. México, D.F.*
- Vinuesa P. 2018. Un peligroso experimento a escala global: selección de bacterias multi-resistentes a antibióticos. *Biotechnol Mov* **3**(15): 10-13.
- World Health Organization. WHO Antimicrobial Resistance; WHO: Geneva, Switzerland, 2018. Available online: <http://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/antimicrobial-resistance> (accessed on 12 March 2020).
- Wright G. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. 2011. *Chem. Commun.* **47**: 4055–4061.
- Zhao H, Yan B, Mo X, Li P, Li B, Li Q, Li N, Mo S, Ou Q, Shen P, Wu B y Jiang C. 2019. Prevalence and proliferation of antibiotic resistance genes in the subtropical mangrove wetland ecosystem of South China Sea. *Microbiol Open* **8**:e871.