

Antibióticos, la cronología de un gran descubrimiento transformado en amenaza

Rafael A. Salinas Domínguez¹, Shirley E. Martínez Tolibia¹, Citlaly Gutiérrez Rodelo², Carlos David Ramos¹, Guillermo Santana¹, Ateet Dutt^{1*}

¹Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S/N, Circuito de la Investigación Científica, Ciudad Universitaria, C.P. 04510, CDMX, México.

²Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Escolar S/N, Coyoacán, Ciudad Universitaria, C.P. 04510, CDMX, México.

Autor de correspondencia: adutt@iim.unam.mx



RESUMEN

Desde 1928, el descubrimiento de la penicilina, el primer antibiótico empleado para el tratamiento de infecciones, está catalogado como uno de los momentos más cruciales en la historia de la medicina y del bienestar social, que contribuyó a la supervivencia humana incluso en tiempos de guerra. Sin embargo, la idea de emplear los antibióticos como fármacos "poderosos" capaces de tratar toda clase de enfermedades pronto puso en evidencia que no existen tratamientos milagrosos, y que el uso excesivo y descontrolado de antibióticos puede desencadenar problemas más graves para la salud de las personas. Tal es el caso de la resistencia a antibióticos manifestada por las bacterias, que son microorganismos capaces de multiplicarse y propagarse rápidamente incluso en presencia de diversos fármacos, lo cual ha representado un problema mundial que continúa extendiéndose en todos los niveles socioeconómicos de la población. En este artículo se muestra como los antibióticos son un hallazgo que continúa salvando muchas vidas, pero ahora la falta de conciencia y entendimiento sobre su uso racional nos presenta un nuevo reto, que podría ocasionar millones de pérdidas humanas en los próximos años si no se actúa al respecto.

Palabras clave: Antibióticos, multirresistencia, bacterias, mortalidad.

ABSTRACT

Since 1928, the discovery of penicillin, the first antibiotic used to treat infections, is considered one of the most crucial moments in the history of medicine and social welfare, contributing to human survival even in times of war. However, the idea of using antibiotics as "powerful" drugs capable of treating all kinds of diseases soon revealed that there are no miracle cures, and that excessive and uncontrolled use of antibiotics can trigger more serious health problems.

Antibiotic resistance in bacteria, which can multiply quickly even when drugs are present, has become a worldwide problem affecting people from all walks of life. This article explains how antibiotics are a life-saving discovery, but misuse and lack of awareness about their proper use create a serious threat that could lead to millions of deaths if not addressed.

Keywords: Antibiotics, multidrug resistance, bacteria, mortality

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de los antibióticos nace como uno de los hallazgos más fascinantes y representativos de la medicina moderna. Todo comienza con la curiosidad de tratar de entender el mundo microscópico, desde la creación del microscopio con Anton van Leewenhoek quien llegó a observar el desconocido mundo microscópico, hasta la observación de cómo interactúan estos microorganismos con el resto de la vida en el planeta. Esto permitió que muchos científicos en el mundo dieran rienda suelta a su curiosidad para investigar cuáles eran estos organismos y qué tipo de enfermedades podrían estar asociados con ellos. El descubridor de lo que hoy conocemos como antibióticos fue el profesor de bacteriología Alexander Fleming en el Hospital Saint Mary de Londres. Su descubrimiento en 1928 cambió por completo el campo de la medicina y la microbiología, que posteriormente conoceríamos como el primer antibiótico de la historia, la penicilina. Los antibióticos son en general compuestos químicos producidos por hongos o bacterias como respuesta de defensa ante condiciones de estrés e invasión del hábitat por otros microorganismos (Pham, 2018). Por lo tanto, estos hallazgos representaron un gran avance en aquellos tiempos en los que las enfermedades en muchas ocasiones resultaban en desenlaces fatales. En las siguientes secciones se presentan detalles sobre la cronología de como este crucial descubrimiento ha tenido amplia aceptación para el tratamiento de infecciones, pero a la vez su uso excesivo a escala mundial ha generando un grave problema, la multirresistencia de bacterias (Villines, 2023).

2 ACCIDENTES FELICES, EL DESCUBRIMIENTO CLAVE

Aunque hay diferentes versiones de la historia, el descubrimiento de la penicilina se considera en general un accidente y es que Fleming tenía colonias de bacterias en diferentes placas de Petri; sin embargo, no las observó con detenimiento hasta regresar de sus vacaciones en septiembre de 1928. Al momento de analizar las placas, observó en una de ellas un área en la que crecía una gran mancha de moho, pero la zona alrededor del moho era clara como si hubiera esparcido algo que no permitía el crecimiento de bacterias a su alrededor. El nombre de ese hongo

era *Penicillium notatum*. Fleming hizo público su hallazgo en el *British Journal of Experimental Pathology* en 1929, y a partir de ahí inspiró a muchos otros científicos a descubrir los misterios que guardaban los hongos y la capacidad que estos tenían para eliminar bacterias causantes de enfermedades.

Es a partir de 1930 que comienza la investigación sobre el aislamiento de la penicilina, lo cual se logra en 1939 cuando un grupo de investigadores de la Universidad de Oxford liderados por Howard Flirey y Norman Heatley realizaron cultivos del hongo en contenedores adaptados para producirlo a mayor escala, con el objetivo

de conseguir purificar el compuesto activo a partir de filtraciones (Gaynes, 2017). Los científicos trabajaron arduamente para la producción de penicilina durante ese año, justo cuando el avance de la segunda guerra mundial empezaba a dificultar recursos y planes de investigación. A pesar de la guerra, la producción industrial y las necesidades de la penicilina fueron fundamentales a tal grado de que muchas empresas de la época se involucraron en la producción industrial de la penicilina (ACS, 1999), con lo cual comenzó a ser popular su uso para tratar diversos tipos de infecciones comunes y heridas de guerra que sin antibióticos eran incurables, salvando así millones de vidas (Bud, 2009).

3 EL BOOM DE LOS ANTIBIÓTICOS, LA GRAN PROMESA

En los siguientes años se popularizó tanto la producción de las penicilinas, que se comenzó a intensificar la investigación y la búsqueda de otros antibióticos. Entre la década de 1945 y 1978 se reportó que de los antibióticos descubiertos hasta entonces, cerca del 55% provenía del género *Streptomyces* y *Actinomyces*. Estos dos grandes grupos de bacterias son capaces de producir diversos compuestos antimicrobianos como tetraciclinas, cloranfenicol, lipoglicopéptidos, carbapenémicos, macrólidos, lincosamidas, entre otros, los cuales tienen gran potencial para evitar la proliferación de bacterias causantes de diversas enfermedades (Alam et al. 2022, Parra et al. 2023). Tal es el caso de las tetraciclinas que han sido ampliamente utilizadas para el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio, infecciones intestinales e incluso de transmisión sexual y cutáneas (Pearson et al. 2025). De hecho la neomicina y la estreptomycinas provenientes de actinomicetos fueron los primeros antibióticos activos probados contra la tuberculosis y otras enfermedades de relevancia (Waksman et al. 2010). Otro ejemplo importante son los macró-

lidos para el tratamiento de infecciones respiratorias como neumonía y faringitis, como alternativa para las personas alérgicas a las penicilinas (Bal, 2022). De esta manera, la investigación sobre estos novedosos fármacos fue creando una nueva perspectiva en la medicina, la esperanza de poder tratar diferentes tipos de enfermedades con nuevos medicamentos capaces de reducir la mortalidad.

Sin embargo esta expectativa alcanzó otros sectores, expandiendo el uso de antibióticos en otro tipo de actividades; por ejemplo, como suplemento en la alimentación de animales en el sector ganadero, llegando a representar un consumo estimado de entre 62 - 240 toneladas por año a escala global (Landers et al. 2012, Van Boeckel et al. 2015). Por si fuera poco, los antibióticos también se han usado en la apicultura, acuicultura, producción de etanol, horticultura, así como en la conservación de alimentos y plantas, e incluso como aditivos en productos de uso doméstico (Meek et al. 2015).

4 EL ESCALAMIENTO EN LA PRODUCCIÓN DE ANTIBIÓTICOS Y EL CRECIMIENTO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

A partir del descubrimiento de la penicilina, así como de otros antibióticos, diversos grupos de investigación e industrias de países europeos y estadounidenses se unieron para proponer estrategias biotecnológicas basadas en procesos de fermentación, escalamiento, purificación y optimización para la producción a gran escala de estos fármacos. Esto permitió un crecimiento gigantesco de la productividad para surtir la alta demanda, reportando ganancias valuadas en millones de dólares (Figura 1).

Así, los avances biotecnológicos han permitido la producción de grandes cantidades de antibióticos, principalmente a partir de fermentación en biorreactores mediante el control de diferentes parámetros fisicoquímicos como factores clave para mejorar la producción. Por otra parte, la biología sintética ha proporcionado herra-

mientas para el desarrollo de nuevas rutas de biosíntesis, entre las que destacan el rearreglo cromosomal, la amplificación del clúster genético de penicilina y mutaciones puntuales para inducir cambios metabólicos (Haque et al. 2024). Empresas como Lederle, Merck, Pfizer, Squibb y Abbott laboratories fueron empresas beneficiadas por el frente de guerra para incrementar la producción de penicilina en Europa (ACS, 1999). La razón de esta expansión acelerada ha sido en parte a la gran demanda e inversión que han hecho las industrias farmacéuticas en países de ingreso medio y bajo, derivado de la prevalencia de enfermedades infecciosas causadas por bacterias. Actualmente las firmas farmacéuticas que dominan el mercado comercial de antibióticos son compañías provenientes de EUA, Suiza, Inglaterra, Irlanda y Francia (Haque et al. 2024).

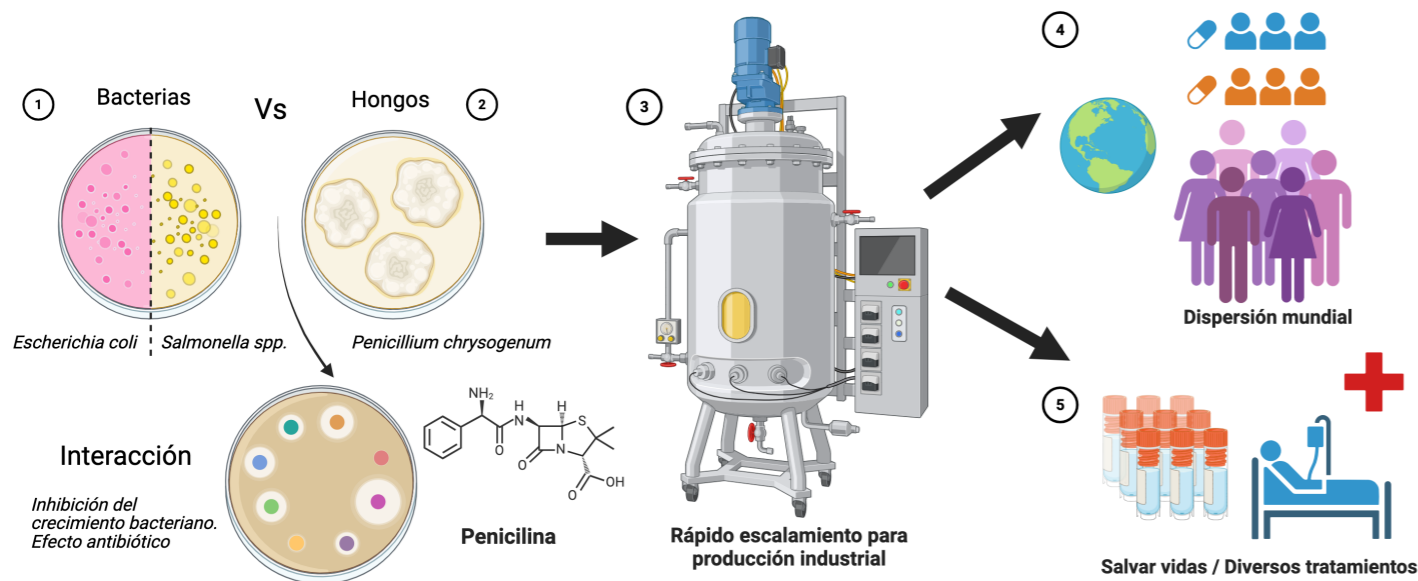


Figura 1. De lo micro a lo macro. Producción de penicilina y dispersión acelerada. (Creado en <https://BioRender.com>)

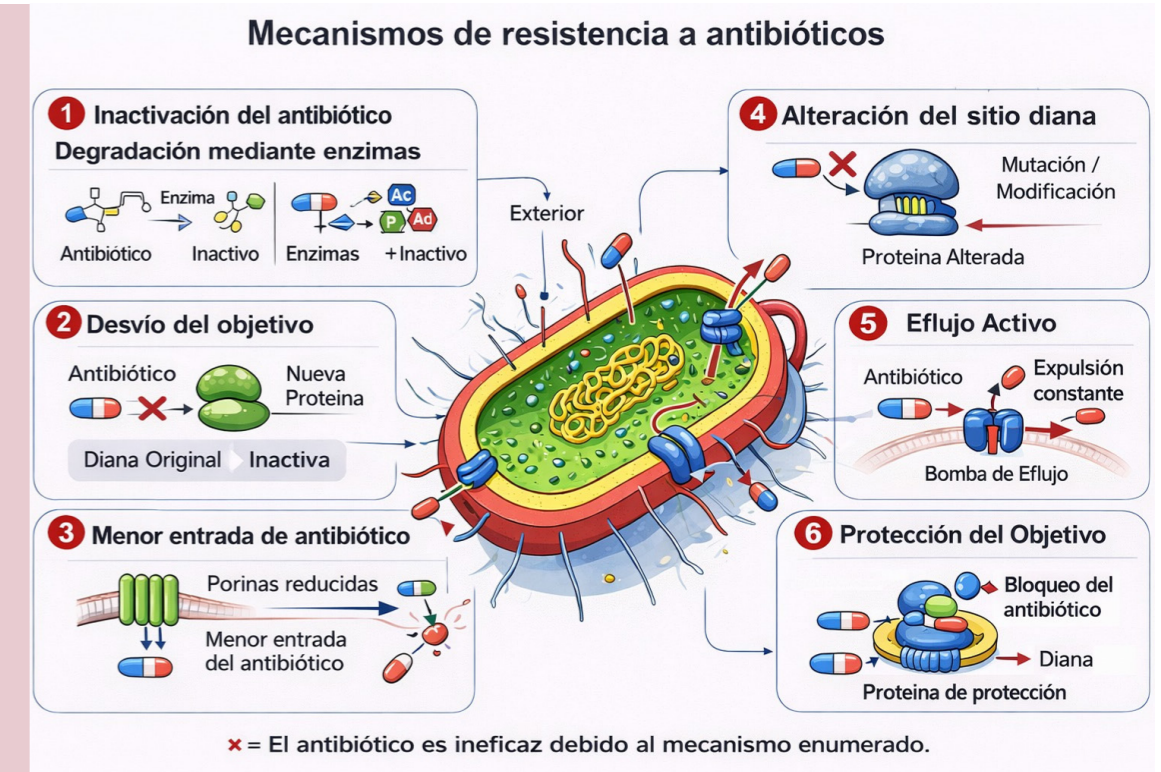
5 LAS BACTERIAS TAMBIÉN SE DEFIENDEN Y ADQUIEREN MULTIRRESISTENCIA

A partir de la extensa disponibilidad de antibióticos, el problema de bacterias resistentes a los tratamientos no tardó en aparecer. De hecho durante la década de 1940, apenas unos años después del descubrimiento de la penicilina, se empezaron a documentar los primeros casos de resistencia en bacterias como *Escherichia coli* y *Staphylococcus*, incluso en *Mycobacterium tuberculosis* en donde se reportó que hasta un 80% de pacientes tratados con penicilina sufrieron recaídas después de tres meses (Torres-Caycedo et al. 2018). Lo que se sabe actualmente es que debido a su acelerada velocidad de replicación, las bacterias pueden heredar diferentes mecanismos de resistencia a su progenie. El contacto constante y permanente con los antibióticos, ha propiciado que las bacterias evolucionen para desarrollar diferentes estrategias que les permitan defenderse y proliferar. Estos mecanismos se muestran en la Figura 2, los cuales van desde la inactivación de antibióticos a través mutaciones, o modificaciones de sus gru-

pos químicos hasta la producción de enzimas complejas, logrando que sean ineficaces y que a su vez, las bacterias puedan hacerse inmunes a la presencia de estos compuestos (Belay et al. 2024). Otros mecanismos de resistencia consisten en modificar las estructuras proteicas de membrana, incrementando o bloqueando las proteínas y receptores involucrados en los transportes activos y pasivos, disminuyendo así el intercambio de antibióticos. Al realizar esto, la bacteria puede excretar las moléculas dañinas, evitando que penetren a través de la membrana (Darby et al. 2022).

Otro problema asociado es el impacto negativo de los antibióticos al medio ambiente. En particular, la penicilina ha mostrado un incremento que va desde 9.8 a 14.3 dosis diarias definidas por cada 1000 habitantes de 2009 a 2018 (Browne et al. 2021). Se sabe también que hasta el 75% de las dosis administradas se eliminan del cuerpo a través de las heces, lo cual contribuye

Figura 2. Representación esquemática de los principales mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos. Se ilustran seis estrategias: (1) inactivación enzimática del antibiótico, (2) desvío del objetivo mediante sustitución de la diana, (3) reducción de la entrada por disminución de las porinas, (4) alteración del sitio diana por mutación o modificación, (5) expulsión activa mediante bombas de eflujo y (6) protección del objetivo por proteínas específicas. Las "X" indican que el antibiótico se vuelve ineficaz debido al mecanismo señalado.



a que se vayan liberando ciertas concentraciones de antibiótico a los cuerpos de agua, incrementando la contaminación ambiental y a la transmisión de resistencia a bacterias patógenas del ambiente (Ferrari et al. 2003, Mobarki et al. 2019). Debido a lo anterior y aunado a la alta capacidad que tienen algunos microorganismos para propagarse rápidamente, se han desencadenado graves problemas de salud pública.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado en un grupo denominado ESKAPE a las bacterias de los géneros *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.* los cuales representan un serio problema debido a sus altos niveles de infección (Darby et al. 2022).

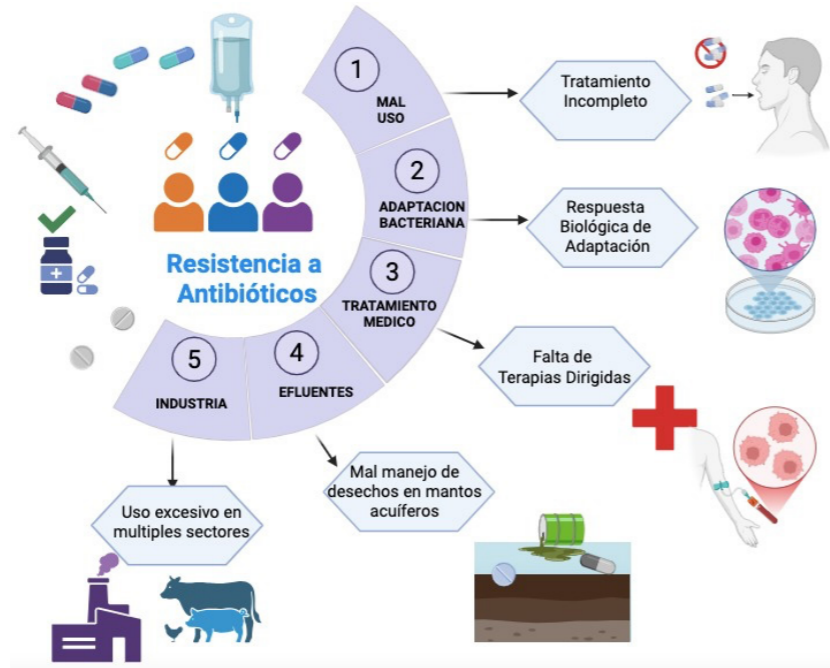


Figura 3. La resistencia a antibióticos y las diversas causas que lo originan

¿Por qué los antibióticos contribuyen a incrementar la resistencia en bacterias causando mortalidad en la población?

En sí mismos, los antibióticos no causan la muerte de las personas, al contrario son tratamientos que han demostrado ser eficaces para combatir enfermedades. El problema es que los humanos hemos contribuido a que se establezcan malos hábitos y prácticas respecto a su uso, empleándolos para muchas enfermedades que no los requieren, como las infecciones virales. Por lo tanto, el uso indiscriminado de antibióticos y no completar los tratamientos médicos o incluso automedicarse, contribuye a que el gran problema de resistencia se incremente cada vez más, causando así que las bacterias peligrosas sobrevivan y tengan la oportunidad de propagarse comprometiendo la salud de las personas (Figura 3). De acuerdo con las estadísticas reportadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), países como Mongolia y China han sido catalogados como grandes consumidores de antibióticos de diversos tipos, excediendo hasta en un 30% el límite recomendado por la OMS (WHO, 2018).

Para el caso de Latinoamérica, se ha reportado que las penicilinas son los antibióticos mayoritariamente consumidos, seguido de otros fármacos β-lactámicos, macrólidos y quinolonas (WHO, 2018). Este incremento en el consumo de antibióticos impacta directamente en la liberación de residuos contaminantes al ambiente, ya que cierto porcentaje de remanentes se libera del cuerpo humano a través de la orina y heces fecales. Esto da origen a un problema subalterno, ya que al liberar los remanentes de antibiótico en el ambiente, estos suelen descomponerse debido a reacciones de oxidación-reducción, hidrólisis, biodegradación y fotodegradación, lo que reduce su capacidad de eliminar bacterias. Esto causa que las bacterias estén expuestas a concentraciones subletales y adquieran adaptabilidad, generando bacterias con fenotipos multirresistentes (WHO, 2018, Tenover 2006).

Por otra parte, industrias del sector ganadero, avícola y de acuicultura también juegan un papel fundamental en esta cadena de propagación de antibióticos al ambiente. Por citar un ejemplo, en la producción de alimentos para animales en 2010 se utilizaron 63.151 toneladas de antibióticos, y se estima un aumento del 67% para 2030 (Van Boeckel et al. 2015). Es por ello que el factor ambiental juega también un papel clave en la propagación acelerada de antibióticos, ya que contaminan rápidamente el suelo, los cultivos y los cuerpos de agua subterránea y superficial (Mora-Gamboa et al. 2022). Por lo tanto, el incremento de efluentes tratados de manera inadecuada y el desecho irresponsable de antibióticos, provocan diversos focos de resistencia bacteriana que persisten y desencadenan infecciones más fuertes en los humanos, tornándose en un círculo vicioso difícil de controlar.

6 ESTADÍSTICA MUNDIAL DE MORTALIDAD. EL PROBLEMA SUBYACENTE

Desafortunadamente, las infecciones asociadas a bacterias multirresistentes ya ha cobrado millones de vidas alrededor del mundo. Esto sucede cuando los antibióticos disponibles ya no son efectivos para eliminar las bacterias causantes de la infección, por lo cual terminan por colonizar y proliferar, comprometiendo el buen funcionamiento de órganos y tejidos. Las estadísticas actuales apuntan a que tan sólo en 2021 la cifra estimada de muertes asociadas a bacterias resistentes a antibióticos fue de 4.71 millones, y se proyecta que para 2050 esta cifra pueda incrementar a 10 millones de fallecimientos si no se implementan las medidas necesarias para contener la propagación y controlar el uso de antibióticos (Naghavi et al. 2024). Diversos factores influyen en el éxito o fracaso de un tratamiento basado en antibióticos, tales como la edad de los pacientes, el tipo de infección, el tipo de microorganismo resistente, las comorbilidades del paciente, la rapidez con la que se ha tratado la enfermedad, entre otros (García-Lamberechts et al. 2017). En la Tabla 1 se muestran los principales microorganismos asociados con los fallecimientos por infecciones de bacterias multirresistentes a nivel mundial durante 2021, además presenta información relacionada con la mortalidad en el Caribe y Latinoamérica.

Género bacteriano	Resistencia a antibióticos reportada	No. de muertes asociadas	No. de muertes Globales
<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilina	9,240	130,000
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenémicos Fluoroquinolonas	5,970 3,380	78,100 -----
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Carbapenémicos	5,170	71,600
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenémicos Fluoroquinolonas	4,870 2,140	45,600 -----
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Carbapenémicos Aminoglucósidos	3,800 1,500	45,600 -----
<i>Escherichia coli</i>	Fluoroquinolonas	2,490	34,100

*Información obtenida a partir de Naghavi M. et al. 2024 DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1.

Tabla 1. Principales microorganismos con mortalidad global asociada en Latinoamérica y el Caribe durante 2021.

En el caso de México se han realizado esfuerzos para el control, prevención y combate a diferentes enfermedades y organismos de interés epidemiológico. En el caso específico de bacterias resistentes a antibióticos existe el Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA), una iniciativa que abre una red institucional con capacidad de realizar análisis bacteriológicos estandarizados, contribuyendo así a la vigilancia epidemiológica nacional. Con base en el reporte que comprende los años de 2017 – 2024, se analizaron 51,344 muestras provenientes de hemocultivos y 357,188 aislamientos de urocultivos concluyendo que las enterobacteriales *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son las de mayor prevalencia en ambos casos, siendo estos dos los microorganismos de principal interés en México. Adicionalmente, en los hospitales se reporta que los tres fármacos que continúan en los primeros lugares de consumo en pacientes hospitalizados son: 1º las cefalosporinas, 2º. los carbapenémicos, 3º. vancomicina. La resistencia es una realidad que se agrava cada día más, y lo alarmante es que cerca de la tercera parte de los aislamientos bacterianos se clasifican en las categorías MDR (multidrogorresistente) y XDR (extensamente resistente) (UNAM Red PUCRA, 2025).

7 CONCLUSION

La resistencia a antibióticos ha surgido como resultado del uso excesivo y la mala gestión de los fármacos, esto derivado de la falta de conciencia humana en cuanto al uso racional. Las malas prácticas de aplicación, han provocado una propagación cada vez más acelerada de bacterias multirresistentes y peligrosas que atentan contra la salud humana.

Por otra parte, el manejo de medicamentos caducos es un problema que se aborda de forma sistemática en diferentes países. En México existen normas que regulan los desechos farmacéuticos como la ley general para la prevención y gestión de residuos (SINAGREM, 2008), por medio de la cual se recolectan los fármacos para evitar contaminaciones cruzadas. Por ello, la disposición de antibióticos y medicamentos en general es un tema relevante que requiere una concientización en la población, para lograr que día a día se desechen menos antibióticos en efluentes y sistemas de alcantarillado público.

Se requiere un cambio de mentalidad y un gran compromiso como humanidad para rectificar los errores en cuanto al uso desmedido de antibióticos, de tal manera que las generaciones siguientes puedan preservar los ecosistemas y eviten replicar lo que hasta ahora se ha hecho mal, a fin de lograr disminuir las tasas de mortalidad en todo el mundo

8 AGRADECIMIENTOS

Rafael A. Salinas CVU:703153 agradece a la SECIHTI por la beca posdoctoral otorgada. Shirley E. Mtz. Tolibía CVU:703157 agradece a la beca L'oréal-UNESCO-AMC para mujeres en la Ciencia y a la SECIHTI por la beca posdoctoral otorgada. Ateet Dutt agradece por el proyecto PAPIIT IN100125 y, como representante técnico por el proyecto apoyado por la SECTEI (5159c25) "Detección óptica de variantes de *E. coli* resistente a antibióticos empleando nanoplateformas de ZnO como alternativa de rápida respuesta".



REFERENCIAS

- Pham P.V. (2018). Medical Biotechnology: Techniques and Applications. In Omics Technologies and Bio-Engineering. Edited by Debmalya Barh and Vasco Azevedo. Academic Press. 449-469 pp.
- Villines Z. (2023). What are some of the effects of overusing antibiotics? Online. Available from <https://www.medicalnewstoday.com/articles/effects-of-overusing-antibiotics>. (Fecha de revision Octubre 10, 2023).
- Gaynes R. (2017). The Discovery of Penicillin—New Insights After More Than 75 Years of Clinical Use. *Emerging Infectious Diseases*, 23(5), 849-853.
- American Chemical Society. International Historic Chemical Landmarks. Discovery and Development of Penicillin (RSC, 1999) <http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatschemistry/landmarks/flemingpenicillin.html>
- Bud R. (2009) *Penicillin, Triumph and Tragedy*. Oxford University Press. UK, 342 pp.
- Alam K., Mazumder A., Sikdar S., Zhao Y.M., Hao J., Song C., Wang Y., Sarkar R., Islam S., Zhang Y., Li A. (2022) *Streptomyces: The biofactory of secondary metabolites*. *Front Microbiol.* 13: 968053.
- Parra J., Beaton A., Seipke R., Wilkinson B., Hutchings M. and Duncan K. (2023) *Antibiotics from rare actinomycetes, beyond the genus Streptomyces*. *Current Opinion in Microbiology*, Elsevier. 76:102385.
- Pearson J.C., Gillett E., Gadri N.D., Dionne B. (2025) *Tetracyclines, the old and the new: A narrative review*. *CMI Communications*. 1: 105059.
- Waksman S.A., Schatz A., Reynolds D.M. (2010) *Production of antibiotic substances by actinomycetes*. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1:112-124.
- Bal A. M. (2022). *Macrolide Antibiotics*. In *Comprehensive Pharmacology*. Edited by Terry Kenakin. Elsevier. 170-184 pp.
- Landers T., Cohen B., Larson E. (2012) *A Review of Antibiotic Use in Food Animals: Perspective, Policy, and Potential*. Sage Journals. 127:1.
- Van Boeckel T., Brower C., Gilbert M., Laxminarayan R. (2015) *Global trends in antimicrobial use in food animals*. *PNAS*. 112 (18) 5649-5654.
- Meek RW, Vyas H, Pidcock LJV (2015) *Nonmedical Uses of Antibiotics: Time to Restrict Their Use?* *PLoS Biol* 13(10): e1002266.
- Haque M. A., Nath N., Johnston T., Haruna S. Ahn J., Ovissipour R., Ku S. (2024) *Harnessing biotechnology for penicillin production: Opportunities and environmental considerations*. *Science of The Total Environment*. 946: 174236.
- Torres-Caycedo M.I., Castro-Gutiérrez L., Prada-Quiroga C., López-Velandia D. (2018) *Antibiotic Resistance: Origins, evolution and healthcare-associated infections*. *Salud Uninorte*. 34 (2): 494-505.
- Belay WY, Getachew M, Tegegne BA, Teffera ZH, Dagne A, Zeleke TK, Abebe RB, Gedif AA, Fenta A, Yirdaw G, Tilahun A and Aschale Y. (2024) *Mechanism of antibacterial resistance, strategies and next-generation antimicrobials to contain antimicrobial resistance: a review*. *Front. Pharmacol.* 15:1444781.
- Darby, E.M., Trampari, E., Siasat, P. et al. (2023) *Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited*. *Nat Rev Microbiol* 21: 280–295.
- Browne A. J., Chipeta M., Haines-Woodhouse G., Kumaran E. et al (2021) *Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000–18: a spatial modelling study*. *The Lancet Planetary Health*. 5(12): E893-E904.
- Ferrari B., Paxéus N., Lo Giudice R., Pollio A., Garric J. (2003) *Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 55(3): 359-370.
- Mobarki N., Almerabi B., Hattan A. (2019) *Antibiotic resistance crisis*. *International Journal of Medicine in Developing Countries*. 3(6):561-564.
- World Health Organization (WHO). *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report: Early Implementation 2016–2017*; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2017; 164p.
- Tenover, F.C. (2006) *Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria*. *Am. J. Infect. Control*. 34, s3–s10.
- Mora-Gamboa, M. P. C., Rincón-Gamboa, S. M., Ardila-Leal, L. D., Poutou-Piñales, R. A., Pedroza-Rodríguez, A. M., & Quevedo-Hidalgo, B. E. (2022). *Impact of Antibiotics as Waste, Physical, Chemical, and Enzymatical Degradation: Use of Laccases*. *Molecules*, 27(14), 4436.
- Naghavi et al. (2024). *Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050*. *The Lancet*. 404(10459): P1199-1226.
- García-Lamberechts, E.J., González-del Castillo, J., Hormigo-Sánchez, A.I., Núñez-Orantos, M.J., Candel, F.J., & Martín-Sánchez, F.J.. (2017). *Factores predictores del fracaso al tratamiento antibiótico empírico*. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 40(1), 119-130.
- Universidad Nacional Autónoma de México, Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA) (2025). *Resistencia antimicrobiana en México 2017 a 2024*. Reporte de los hospitales de la Red PUCRA: Resistencia antimicrobiana y consumo de antibióticos.