

Departamento de Bioquímica,  
Microbiología, Biología Celular  
y Genética.

## **Resistencia a los antibióticos en el medio marino**

### **Antibiotic resistance in the marine environment**



Tomada de May, 2018.

Trabajo de Fin de Grado

**Matt Oscar Juris**

Tutorizado por Eduardo Pérez Roth y José Manuel González Hernández

**Grado en Biología. Septiembre 2022**

## ÍNDICE

---

Resumen .....	1
Abstract .....	2
1. Introducción .....	3
2. Objetivos .....	6
2.1. Objetivo general .....	6
2.2. Objetivos específicos.....	6
3. Metodología .....	7
4. Resultados y discusión .....	8
4.1. Resistencia a los antibióticos en el medio marino.....	8
4.1.1. Fuentes antropológicas de la resistencia a los antibióticos .....	9
4.2. Especies bacterianas y genes de resistencia en el medio marino .....	10
4.3. Transferencia génica horizontal en el medio marino.....	15
4.3.1. Papel de los <i>biofilms</i> en la transferencia génica en el medio marino.....	16
4.4. Factores ambientales y contaminantes que contribuyen a la problemática .....	16
4.4.1. Factores ambientales .....	16
4.4.2. Presencia de antibióticos en el medio marino .....	17
4.4.3. Biocidas.....	18
4.4.4. Microplásticos .....	18
4.4.5. Metales pesados .....	19
4.5. Efectos de la resistencia en el medio marino sobre salud humana .....	21
4.6. El papel de los animales en la resistencia del medio marino.....	22
5. Conclusiones .....	24
Conclusions .....	25
6. Bibliografía.....	26

# Resumen

La resistencia a los antibióticos se produce cuando bacterias que inicialmente eran sensibles a un determinado antibiótico desarrollan la capacidad de sobrevivir en presencia de este. Actualmente, las bacterias resistentes a los antibióticos suponen una de las mayores amenazas para la salud humana, animal y ambiental. Por tanto, se considera que la problemática excede los entornos clínicos y humanos, siendo necesario considerar también a los animales y el medio ambiente. El medio marino es uno de los ecosistemas afectados por la contaminación por antibióticos y bacterias resistentes, existiendo diversas vías de contaminación de dicho medio. En este trabajo se planteó realizar una revisión bibliográfica para conocer la contribución del medio marino a la problemática actual de la resistencia a los antibióticos y sus posibles efectos en la salud humana. La mayor parte de los estudios se han concentrado en el estudio de las aguas costeras y los sedimentos, donde se ha encontrado que los contaminantes son responsables del mantenimiento y selección de bacterias resistentes. El contacto de la piel humana con bacterias resistentes a los antibióticos presentes en el medio marino conlleva alteraciones de la microbiota de la piel. Sin embargo, no se conocen con exactitud los efectos que la resistencia a los antibióticos presente en el medio marino ocasiona en los humanos. Es necesario el desarrollo de modelos precisos que cuantifiquen dichos efectos en la salud humana.

**Palabras clave:** resistencia a antibióticos, medio marino, contaminantes, transferencia génica

# Abstract

Antibiotic resistance occurs when bacteria that were initially sensitive to a particular antibiotic develop the ability to survive in the presence of that antibiotic. Currently, antibiotic-resistant bacteria pose one of the greatest threats to human, animal and environmental health. Therefore, the problem is considered to go beyond the clinical and human settings, and animals and the environment need to be considered as well. The marine environment is one of the ecosystems affected by pollution by antibiotics and resistant bacteria, and there are several routes of pollution of this environment. In this study, a literature review was carried out in order to determine the contribution of the marine environment to the current problem of antibiotic resistance and its possible effects on human health. Most studies have focused on the study of coastal waters and sediments, where pollutants have been found to be responsible for the maintenance and selection of resistant bacteria. Contact of human skin with antibiotic-resistant bacteria present in the marine environment leads to alterations of the skin microbiota. However, the exact effects of antibiotic resistance in the marine environment on humans are not known. The development of accurate models to quantify these effects on human health is needed.

**Keywords:** antimicrobial resistance, marine environment, pollutants, gene transfer

# 1. Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define un antimicrobiano como “un compuesto que es empleado en el tratamiento y la prevención de infecciones en los seres humanos, animales y las plantas, en donde se incluyen los antibióticos, los antivíricos, los antifúngicos y los antiparasitarios”. Estos deben poseer unas características concretas para su uso, como por ejemplo la toxicidad selectiva en donde inhibe o mata al patógeno sin causar daños significativos al hospedador.

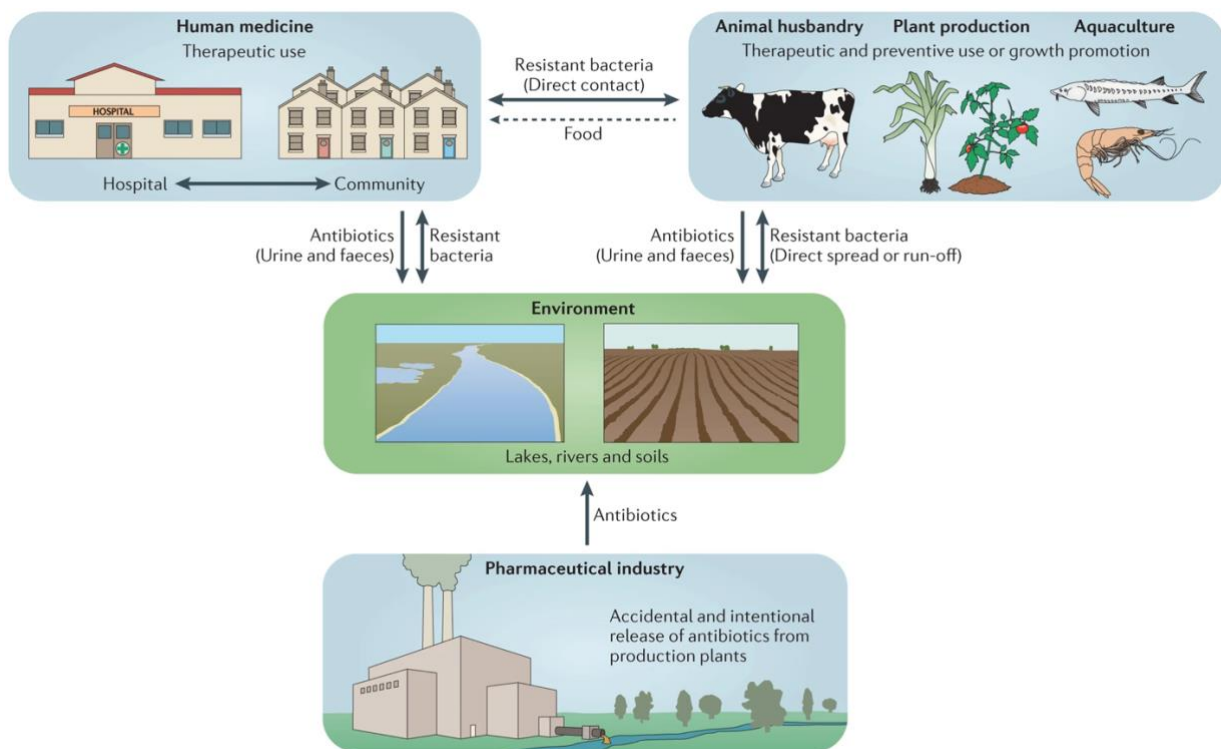
La resistencia a los antibióticos surge cuando un microorganismo desarrolla la capacidad de sobrevivir ante la presencia de un antibiótico al que normalmente es sensible. Esto provoca un aumento de la dificultad que supone el tratamiento de infecciones y supone un incremento significativo del riesgo de propagación de estas mismas enfermedades, provocando asimismo la aparición de formas más graves de estas. En el año 2019, se estima que la resistencia a los antibióticos mató a cerca de 1,27 millones de personas alrededor del mundo de manera directa, y se asoció con casi 5 millones de fallecimientos (Murray *et al.*, 2022).

Aunque el estudio de la resistencia a los antibióticos se ha enfocado hacia su impacto en la salud humana en los ambientes clínicos, las bacterias resistentes a los antibióticos y los genes de resistencia a los antibióticos (ARGs, del inglés *Antibiotic Resistance Genes*) no se limitan solo a los pacientes infectados. En la actualidad, se acepta que el problema va más allá de los seres humanos o los hospitales y que, a largo plazo, deben considerarse simultáneamente los animales, las granjas, los alimentos, el agua y los ecosistemas naturales relacionados con los humanos (Gil-Gil *et al.*, 2019; Martínez, 2009b). Así, son muchos los ambientes que contribuyen al origen, la propagación y el mantenimiento de la resistencia.

A principios del siglo XX se utilizó por primera vez el concepto One Health, para ampliar el pensamiento integrador sobre la medicina humana y animal, incluyendo por primera vez la ecología, la salud pública y los aspectos sociales (Zinsstag *et al.*, 2011). La visión One Health de la resistencia a los antibióticos se centra en estudiar su aparición y transmisión en la interfaz entre humanos, animales y el entorno (Robinson *et al.*, 2016; Jean, 2017). Así, para abordar esta problemática global, la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) colaboran con el enfoque multisectorial “One Health” (Una sola salud) que ha adoptado la OMS (OMS, 2017). Se trata

de una colaboración multidisciplinar para lograr una salud óptima para las personas, los animales y el medio ambiente.

Los antibióticos se localizan principalmente en ambientes clínicos donde se utilizan para el tratamiento de enfermedades, así como en ambientes agrícolas donde se utilizan en la prevención de enfermedades y como promotores del crecimiento (aunque prohibido en la Unión Europea y los Estados Unidos común en países como India). Los antibióticos pueden trasladarse de estos ambientes clínicos y agrícolas a los ambientes naturales a través de las excreciones de orina y heces por parte de los humanos y animales, la introducción al medio por contaminaciones por parte de la industria farmacéutica, el contacto directo o las escorrentías ([Figura 1](#)). En contraste, las bacterias resistentes y los ARGs pueden entrar en contacto con los humanos y animales cuando estos se desplazan a entornos naturales con presencia estos (Andersson & Hughes, 2014).



Nature Reviews | Microbiology

**Figura 1.** El ecosistema integrado de la transferencia y propagación de la resistencia a los antimicrobianos ilustra la importancia crítica de un enfoque de "Una sola salud" para el problema. Tomada de Andersson & Hughes, 2014.

Es importante destacar que, en los ambientes en donde coexisten humanos y animales, no sólo puede ocurrir la transmisión de las bacterias resistentes, sino que incluso se pueden transmitir de manera individual los genes que confieren la resistencia. Así, es posible que las

bacterias resistentes no patógenas transfieran ARGs a bacterias potencialmente patógenas. La principal estrategia de adquisición de resistencia reside en la transferencia horizontal de genes (HGT, del inglés, *Horizontal Gene Transfer*) que permite la adquisición de nuevo material genético, siendo así uno de los procesos más relevantes para el desarrollo de la resistencia a antibióticos. La HGT ocurre principalmente mediante 3 procesos bien conocidos: la transformación, la transducción y la conjugación, en donde esta última es la de mayor importancia en la adquisición de resistencia a antibióticos (Munita & Arias, 2016).

Como consecuencia del uso inadecuado durante un periodo prolongado de los medios acuáticos por parte de los humanos para el vertido de una multitud de desechos, los antibióticos han ingresado a estos. Los medios acuáticos son conocidos por su capacidad de disipar los desechos debido a su inmensidad, sin embargo, muchos medios dulceacuícolas de menor tamaño no han podido mantener el ritmo con la introducción de desechos teniendo efectos negativos sobre el ecosistema. El medio marino, se ha utilizado como vertedero de igual manera, sin embargo, los efectos deletéreos han quedado fuera de la vista de la persona corriente debido a la inmensidad del medio marino. En los últimos años, se ha indicado que las bacterias resistentes a los antibióticos y los ARGs poseen una alta prevalencia en los mariscos, como los peces marinos, camarones y los mejillones, en zonas de costa relacionadas con la acuicultura. De hecho, en donde la prevalencia de ARGs provoque que los antibióticos no fuesen lo suficiente efectivos, los organismos son más vulnerables, provocando así pérdidas económicas en la acuicultura. Además, existe la posibilidad de que estos ARGs se transfieran al cuerpo humano e incluso que este se vea infectado por bacterias resistentes (Founou *et al.*, 2016; Huijbers *et al.*, 2015; Jang *et al.*, 2018; Jiang *et al.*, 2019; Manaia, 2017; Singh *et al.*, 2017; Zhao *et al.*, 2019). En general se conoce bastante poco la influencia de los ambientes acuáticos y en particular, del medio marino.

El medio marino es imprescindible para la obtención de alimentos (como, por ejemplo, a través de la pesca y la acuicultura), el transporte marino y actividades recreativas. Los posibles efectos negativos debidos a la resistencia a antibióticos sobre cualquiera de estas actividades pueden perjudicar de manera significativa, la economía y la salud humana, además de la salud del ecosistema y los organismos que lo componen.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo general**

El objetivo de este trabajo fue llevar a cabo una revisión bibliográfica con el fin de conocer la contribución del medio marino a la problemática actual de la resistencia a los antibióticos y sus posibles efectos en la salud humana.

### **2.2. Objetivos específicos**

1. Conocer el alcance actual de la resistencia a los antibióticos en el medio marino
2. Determinar la presencia y diversidad de especies bacterianas resistentes a los antibióticos en el medio marino, así como de los genes de resistencia y los elementos genéticos que los portan.
3. Investigar cuales son los principales factores ambientales y contaminantes que contribuyen a la problemática de la resistencia a los antibióticos en el medio marino.
4. Conocer los posibles efectos que tiene la presencia de resistencia a los antibióticos en el medio marino sobre la salud humana.



## **3. Metodología**

### **3.1. Estrategia y criterios de búsqueda bibliográfica**

Para llevar a cabo una revisión retrospectiva de los artículos científicos relacionados con el tema del trabajo, se seleccionó como principal fuente de información la base de datos de acceso libre MEDLINE, que utiliza el motor de búsqueda PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), así como Science Direct (Elsevier). Inicialmente, se revisaron aquellos artículos directamente relacionados con la resistencia a los antibióticos y el ambiente marino, así como otros artículos enfocados en la ampliación de los conocimientos generales sobre el tema.

Se consideraron aquellos artículos científicos publicados en el periodo comprendido entre 2010 y 2022, y escritos en inglés. Extraordinariamente, cuando se consideró necesario para obtener información adicional, se consultaron artículos publicados con anterioridad a 2010. En el momento de realizar las búsquedas se emplearon una serie de combinaciones de términos clave, principalmente los siguientes: “antimicrobial resistance”, “antimicrobial resistance in marine environment”, “antimicrobial resistance in aquatic environment”, “antimicrobial resistance gene transfer”, “carbapenem resistance in marine environment” and “One Health and antimicrobial resistance”.

Una vez realizadas las búsquedas se evaluaron los títulos y los resúmenes de los artículos con el objetivo de identificar y seleccionar únicamente aquellos de libre acceso directamente relacionados con los objetivos del trabajo. Adicionalmente, se consultó la bibliografía incluida en algunos artículos escritos por autores referentes en la materia que no habían sido localizados en las búsquedas iniciales empleando los criterios comentados anteriormente.

Teniendo en cuenta los objetivos planteados en este trabajo, se extrajo la información que se consideró más relevante de los artículos seleccionados, la cual fue empleada para confeccionar la presente memoria de Trabajo de Fin de Grado.

## 4. Resultados y discusión

### 4.1. Resistencia a los antibióticos en el medio marino

Existen pocos estudios que hayan cuantificado la magnitud de la resistencia a los antibióticos en el medio marino. No obstante, algunos datos indican que más del 90% de las cepas bacterianas encontradas en el medio marino son resistentes a más de un antibiótico, y el 20% son resistentes al menos a cinco (Martínez, 2003). Actualmente, tanto las bacterias resistentes como los ARGs, se pueden encontrar de manera ubicua en el medio marino. Estas bacterias y sus genes de resistencia se han encontrado desde la superficie hasta incluso a profundidades de más de 1.500 metros (Baquero *et al.*, 2008; Su *et al.*, 2022).

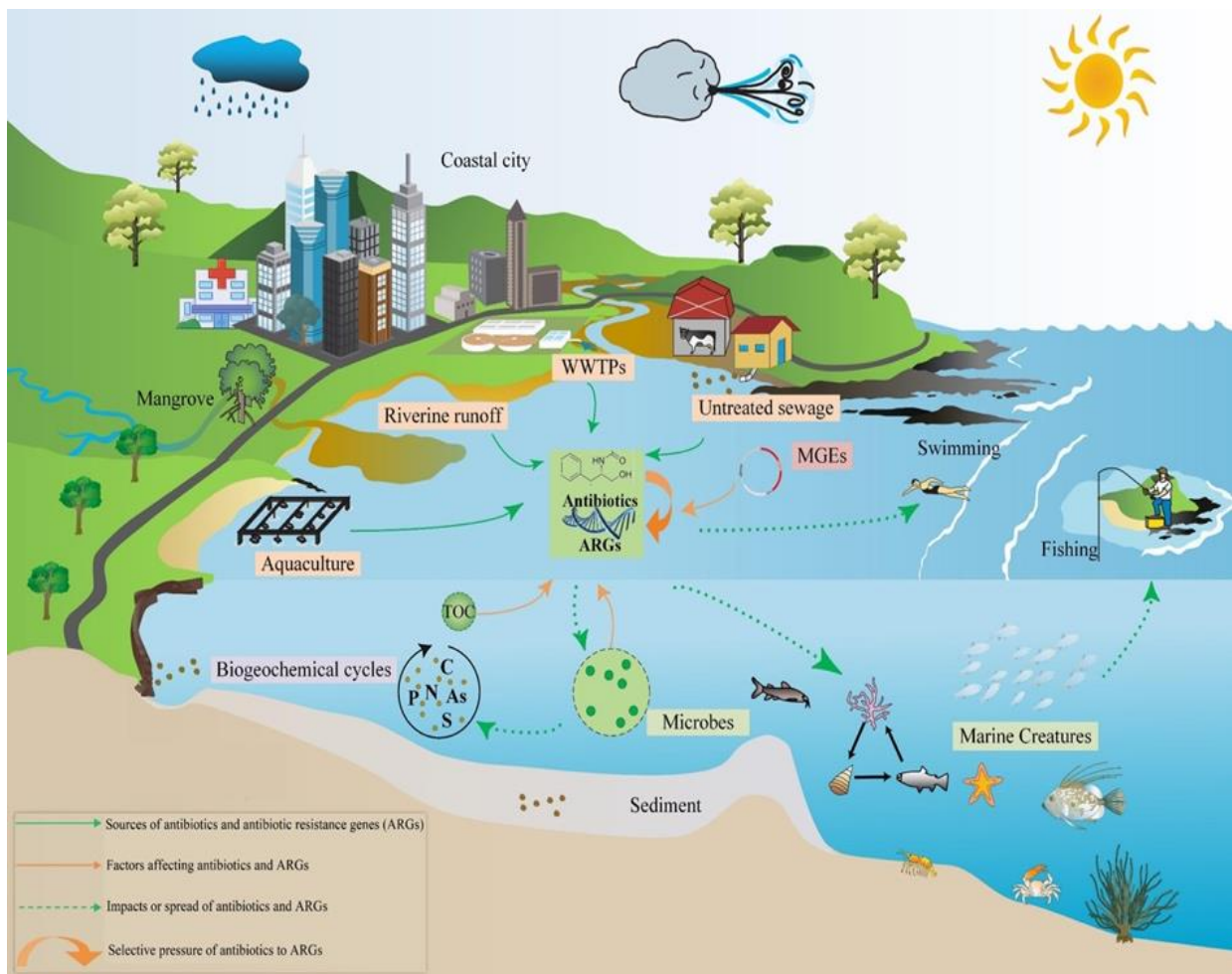
Recientemente, ha quedado en constancia que la concentración de ARGs a lo largo de la costa es mayor que en las zonas oceánicas. Un estudio llevado a cabo por Su *et al.*, 2022 indicó que las aguas de las zonas costeras poseían una concentración de ARGs de 312.9 ppm (partes por millón), lo que suponía más del doble del valor del mar abierto (130.9 ppm) (Su *et al.*, 2022). Adicionalmente, se ha constatado que, en el sedimento de las zonas costeras afectadas por actividades antropológicas, la concentración y diversidad de ARGs es significativamente mayor respecto a las zonas en donde las actividades humanas son menores (Nathani *et al.*, 2019).

La mayor parte de los estudios actuales sobre las bacterias resistentes y genes de resistencia en el medio marino, que tienen como objetivo evaluar la magnitud de la problemática de la resistencia, se han centrado principalmente en muestras obtenidas de agua y sedimentos, especialmente estos últimos por su capacidad de adsorber ARGs (Dewi *et al.*, 2021; di Cesare *et al.*, 2021; Hooban *et al.*, 2020; Lu *et al.*, 2019; Nathani *et al.*, 2019). Aun así, existen estudios que han puesto el foco en muestras obtenidas de animales marinos vivos o fallecidos (Kim *et al.*, 2017; Laborda *et al.*, 2022; Rose *et al.*, 2009; Zhao *et al.*, 2019).

Asimismo, varios autores han puesto de manifiesto que el sedimento circundante a zonas donde se realizan actividades de acuicultura posee unos niveles de bacterias resistentes a los antibióticos, así como ARGs, significativamente mayores que en zonas más alejadas de las actividades de acuicultura (Gao *et al.*, 2018; Jang *et al.*, 2018).

#### 4.1.1. Fuentes antropológicas de la resistencia a los antibióticos

Como se indicó en el apartado anterior, se han encontrado bacterias resistentes y ARGs principalmente en zonas influenciadas por las actividades humanas. En la actualidad, al medio marino se incorporan numerosos microorganismos, tanto resistentes a los antibióticos como sensibles a los mismos, así como los correspondientes ARGs ubicados en diferentes elementos genéticos que los portan. Las principales fuentes hacia el medio marino son: el vertido de aguas residuales no tratadas, plantas de tratamiento de aguas residuales, la acuicultura y las escorrentías fluviales (Figura 2, Zheng *et al.*, 2021). Como consecuencia de que el consumo de antibióticos y la presencia humana es principalmente terrestre, los ecosistemas marinos mayormente afectados son los costeros, resultado de la cercanía al medio terrestre (Gao *et al.*, 2018; Martínez, 2008, 2009b; Zhang *et al.*, 2022).



**Figura 2.** Transporte de bacterias resistentes y genes de resistencia en ambientes estuarinos y de costa. El efluente de la escorrentía fluvial, las plantas de tratamiento de aguas residuales (WWTPs) y acuicultura junto al vertido de aguas residuales no tratadas son las principales fuentes de aporte en estos medios. Además, otros factores como los Elementos Genéticos Móviles (MGEs del inglés *Mobile Genetic Elements*), los microorganismos y el Carbón Orgánico Total (TOC del inglés *Total Organic Carbon*). Finalmente se representa, el impacto sobre las criaturas marinas, los humanos (directo o indirecto) además de la alteración de los ciclos biogeoquímicos. Tomada de Zheng *et al.*, 2021.

#### **4.2. Especies bacterianas y genes de resistencia en el medio marino**

Diversos estudios han detectado gran diversidad de especies bacterianas resistentes a los antibióticos en el medio marino, así como una gran diversidad de genes de resistencia y elementos genéticos móviles portadores de los mismos (Dewi *et al.*, 2020, 2021; Hooban *et al.*, 2020; Rose *et al.*, 2009).

En la [Tabla 1](#) se muestran los datos obtenidos sobre las especies bacterianas recolectados a partir de dos estudios (Dewi *et al.*, 2021; Rose *et al.*, 2009). Como se puede observar, se incluyen un total de 46 muestras de diversos orígenes: 30 muestras provienen de aguas costeras marinas y 16 muestras pertenecen a una variedad de animales (vivos y muertos). Las muestras de animales se recolectaron mediante hisopos estériles, que posteriormente fueron incubadas durante 24 horas en placas de agar sangre y MacConkey. Seguidamente, las muestras fueron analizadas en el sistema Vitek, con el que se llevó a cabo la identificación bacteriana y determinación de la susceptibilidad a los antibióticos (Rose *et al.*, 2009). Las muestras de agua se analizaron mediante la tipificación de secuencias en múltiples *loci* (MLST, del inglés *Multilocus Sequence Typing*) (Dewi *et al.*, 2021). Se encontraron resistencias para un total de 18 antibióticos diferentes, entre ellos a los carbapenémicos y beta-lactámicos de amplio espectro. De las 46 muestras, en 30 de ellas las bacterias eran resistentes a un antibiótico. En contraste, las bacterias de las 16 muestras restantes poseían al menos resistencia para 8 antibióticos, sin embargo, el mayor número de resistencias en una muestra eran 13 para la muestra de la especie *Chryseobacterium indologenes* proveniente del tórax de una foca arpa (*Pagophilus groenlandicus*) (Dewi *et al.*, 2021; Rose *et al.*, 2009).

En la [Tabla 2](#) se incluye información recopilada de diferentes estudios en relación con los ARGs detectados en el medio marino, al igual que los elementos genéticos móviles en los que se encuentran (Dewi *et al.*, 2021; Hooban *et al.*, 2020). Concretamente se han seleccionado estos dos estudios debido a que se centran en los genes que confieren resistencia a los antibióticos carbapenémicos (CB), cefalosporinas (CF), monobactámicos (MNB) y penicilinas (PN) al ser considerados de importancia en el contexto clínico. Se encontraron 52 genes distintos que confieren resistencia frente a los antibióticos mencionados. De estos, 27 genes confieren resistencia únicamente a los carbapenémicos y 10 únicamente a las cefalosporinas. De los genes restantes 12 de ellos confieren resistencia para los carbapenémicos, las cefalosporinas y las penicilinas de manera simultánea y los otros 3 genes confieren resistencia para los cuatro antibióticos. Por ejemplo, el gen *tem-52* confiere resistencia para los

carbapenémicos, las cefalosporinas, los monobactámicos y las penicilinas, en contraste el gen *vim* solo confiere resistencia para los carbapenémicos.

En cuanto a los MGEs portadores de los genes de resistencia, se encontraron varios tipos: plásmidos, integrones de clases 1, 2 y 3, secuencias de inserción y transposones. En el caso de 31 de los genes se pudieron identificar los MGEs en donde se ubican los mismos. Se identificaron 27 genes de resistencia localizados en plásmidos, siendo estos elementos genéticos los que se detectaron en mayor proporción. Seguidamente se encontraron un total de 17 genes en integrones de clase 1, 6 genes en integrones de clase 2 y 3 genes en integrones de clase 3. Adicionalmente, se encontraron 6 genes de resistencia ubicados en secuencias de inserción y 4 genes localizados en transposones. Cabe destacar, que una gran parte de los genes se encontraron en varios MGEs. Es decir, 17 de los genes se encontraron en al menos dos MGEs diferentes (Dewi *et al.*, 2020, 2021; Hooban *et al.*, 2020). Las muestras pertenecientes a Dewi *et al.*, 2021 fueron analizadas mediante el análisis de secuencias en múltiples *loci*, mientras que las de Hooban *et al.*, 2020 se analizaron mediante PCR y su posterior secuenciación (Hooban *et al.*, 2020).

**Tabla 1.** Especies bacterianas resistentes a los antibióticos

<b>Especie</b>	<b>Procedencia de la muestra</b>	<b>Antibióticos</b>	<b>Referencia</b>
<i>Acinetobacter spp.</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Aeromonas punctata</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Aeromonas spp.</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Algoriphagus spp.</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Aliivibrio salmonicida</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Bowmanella spp.</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Burkholderia cepacia</i>	Cloaca de gaviota argétea	AUG, AMP, CAR, CAZ, CEF, CEPH, TET, TIC	Rose <i>et al.</i> , 2009
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	Tórax de foca arpa	AMK, AUG, AMP, CAR, CAZ, CEF, CEPH, CHL, GEN, TET, TIC, TOB, TRI	Rose <i>et al.</i> , 2009
<i>Citrobacter spp.</i>	Aguas costeras marinas	CB	Rose <i>et al.</i> , 2009
<i>Escherichia coli</i>	Cloaca de gaviota argétea	AUG, AMP, CAR, CEF, CEPH, PIP, TET, TIC	Rose <i>et al.</i> , 2009
<i>Enterobacter asburiae</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Enterobacter bugandensis</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Enterobacter cloacae</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Enterobacter kobei</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

<i>Enterobacter spp.</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Erythrobacter litoralis</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Escherichia coli</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Klebsiela pneumoniae</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Klebsiela spp.</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Kluyvera spp.</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Pelagibacterium halotolerans</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Proteus mirabilis</i>	Muestra oral de gaviota argétea	AMP, CAR, CEPH, CHL, GEN, PIP, TET, TIC, TOB	Rose <i>et al.</i> , 2009
<i>Proteus penneri</i>	Muestra oral de gaviota argétea	AMP, CAR, CEPH, CHL, PIP, TET, TIC, TRI	Rose <i>et al.</i> , 2009
<i>Proteus vulgaris</i>	Muestra oral de gaviota argétea	AUG, AMP, CAR, CEF, CEPH, PIP, TET, TIC	Rose <i>et al.</i> , 2009
<i>Providencia rettgeri</i>	Paladar de cachalote pigmeo	AUG, AMP, CAR, CEPH, CHL, PIP, TET, TIC	Rose <i>et al.</i> , 2009
<i>Pseudoalteromonas spp.</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Pseudomonas spp.</i>	Colon de gavión atlántico	AUG, AMP, CAR, CAZ, CEF, CEPH, CHL, TIC, TRI	Rose <i>et al.</i> , 2009
<i>Pseudomonas spp.</i>	Tórax de delfín común	AUG, AMP, CAR, CEF, CEPH, CHL, CIP, ENR, TIC	Rose <i>et al.</i> , 2009
<i>Pseudomonas spp.</i>	Linfa de foca de casco/capuchina	AUG, AMP, CAR, CEF, CEPH, CHL, ENR, TET, TIC	Rose <i>et al.</i> , 2009
<i>Pseudomonas spp.</i>	Colon de gaviota argétea	AUG, AMP, CAR, CEF, CEPH, CHL, TIC, TRI	Rose <i>et al.</i> , 2009
<i>Pseudomonas spp.</i>	Muestra oral de cachalote pigmeo	AUG, AMP, CAR, CEF, CEPH, CHL, TET, TIC	Rose <i>et al.</i> , 2009
<i>Pseudomonas spp.</i>	Muestra oral de gaviota argétea	AUG, AMP, CAR, CEF, CEPH, CHL, PIP, TIC	Rose <i>et al.</i> , 2009
<i>Pseudomonas spp.</i>	Narinas de tiburón zorro	AUG, AMP, CAR, CEF, CEPH, CHL, TET, TIC	Rose <i>et al.</i> , 2009
<i>Pseudomonas spp.</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Raoultella spp.</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Rheinhemera spp.</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Serratia spp.</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021

<i>Shewanella frigidimarina</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Shewanella livingstonensis</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Shewanella spp.</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Sphingomonas multivorium</i>	Tórax de marsopa común	AMK, AMP, CAR, CEF, CEPH, CHL, CIP, GEN, PIP, TET, TIC, TOB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Stenotrophomonas spp.</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Thalassospira spp.</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Variovorax spp.</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>Vibrio alginolyticus</i>	Línea pre-escapular de rorcual de minke	AMK, AMP, CAR, CEF, CEPH, CIP, ENR, GEN, PIP, TIC	Rose <i>et al.</i> , 2009
<i>Vibrio spp.</i>	Aguas costeras marinas	CB	Dewi <i>et al.</i> , 2021

Leyenda de abreviaturas: AMK, amikacina; AMP, ampicilina; AUG, amoxiclavulánico; CAR, carbenicilina; CAZ, ceftazidima; CB, carbapenémicos; CEF, ceftiofur; CEPH, cefalotina; CHL, cloranfenicol; CIP, ciprofloxacino; GEN, gentamicina; TRI, tribrissen; PIP, piperacilina; EBLs, betalactamasa de amplio espectro; ENR, enrofloxacin; TET, tetraciclina; TIC, ticarcilina; TOB, tobramicina.

Información extraída de (Dewi *et al.*, 2021; Rose *et al.*, 2009)

**Tabla 2.** Genes de resistencia a los antibióticos y elementos genéticos móviles.

Gen de resistencia	Antibiótico	MGE	Referencia
<i>ali-1</i>	CB		Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>b3-mbl</i>	CB		Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>ctx-m</i>	CF	Integrones de clase 1 y 2, Secuencias de inserción	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>ctx-m-1</i>	CF	Plásmidos	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>ctx-m-14</i>	CF	Plásmidos, Integrones de clase 1	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>ctx-m-14-like</i>	CF	Plásmidos	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>ctx-m-15</i>	CB, CF, PN,	Plásmidos, Integrones clase 1, Secuencia de inserción, Transposones	Dewi <i>et al.</i> , 2021; Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>ctx-m-2</i>	CF	Plásmidos, Transposones	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>ctx-m-27</i>	CB, CF, PN	Plásmidos	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>ctx-m-28</i>	CF		Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>ctx-m-55</i>	CF	Plásmidos	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>ctx-m-65</i>	CF	Integrones de clase 1	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>ctx-m-8</i>	CF	Plásmidos	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>ctx-m-9</i>	CF	Plásmidos, Transposones	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>elbla2</i>	CB		Dewi <i>et al.</i> , 2021

<i>ges-1</i>	CB, CF, PN	Plásmidos	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>ges-16</i>	CB		Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>ges-5</i>	CB		Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>imp</i>	CB		Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>imp-8</i>	CB	Plásmidos, Integrones de clase 1	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>kpc</i>	CB	Plásmidos, Integrones de clases 1 y 2	Dewi <i>et al.</i> , 2021; Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>kpc-2</i>	CB	Plásmidos, Transposones	Dewi <i>et al.</i> , 2021; Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>kpc-26</i>	CB		Dewi <i>et al.</i> , 2021;
<i>ndm</i>	CB	Plásmidos, Integrones de clases 1, 2 y 3	Dewi <i>et al.</i> , 2021; Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>ndm-1</i>	CB		Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>ndm-7</i>	CB	Plásmidos	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>oxa</i>	CB	Plásmidos, Integrones de clases 1, 2 y 3	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>oxa-1</i>	CB, CF, PN,	Plásmidos, Integrones de clase 1	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>oxa-17</i>	CB	Plásmidos	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>oxa-181</i>	CB, CF, PN		Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>oxa-199</i>	CB, CF, PN		Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>oxa-370</i>	CB		Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>oxa-4</i>	CB, CF, PN	Integrones de clase 1	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>oxa-48</i>	CB		Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>oxa-48-like</i>	CB		Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>oxa-538</i>	CB, CF, PN		Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>oxa-58</i>	CB		Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>oxa-9</i>	CB, CF, PN	Plásmidos	Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>ph-1</i>	CB		Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>sb11</i>	CB		Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>sfb-1</i>	CB		Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>sfo</i>	CB	Integrones de clase 1	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>shv</i>	CB, CF, PN	Plásmidos, Integrones de clase 1 y 2, Secuencia de inserción	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>shv-12</i>	CB, CF, PN	Plásmidos	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>spm-1</i>	CB		Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>tem</i>	CB, CF, MNB, PN	Plásmidos, Integrones de clase 1, 2 y 3, Secuencia de inserción	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>tem-33-like</i>	CB, CF, MNB, PN,	Plásmidos	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>tem-52</i>	CB, CF, MNB, PN	Plásmidos, Integrones de clase 1	Hooban <i>et al.</i> , 2020



<i>vim</i>	CB	Plásmidos, Transposón, Elemento de inserción, Integrones de clase 1	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>vim-1</i>	CB, CF, PN	Plásmidos, Integrones de clase 1	Hooban <i>et al.</i> , 2020
<i>vim-2</i>	CB		Dewi <i>et al.</i> , 2021
<i>vim-34</i>	CB	Plásmidos, Integrones de clase 1	Hooban <i>et al.</i> , 2020

Leyenda de abreviaturas CB, carbapenémicos; CF, cefalosporinas; MNB, monobactámicos; PN, penicilinas.  
Información obtenida de (Alcock *et al.*, 2020; Dewi *et al.*, 2021; Hooban *et al.*, 2020).

### 4.3. Transferencia génica horizontal en el medio marino

Como se indicó en el apartado de [Introducción](#), la transferencia génica horizontal desempeña un papel fundamental en la dispersión de la resistencia a los antibióticos. En el apartado anterior hemos visto que muchos genes de resistencia se ubican en MGE capaces de transferirse horizontalmente entre las bacterias. Diversos estudios han mostrado que dicha transferencia horizontal ocurre en el medio marino (Abe *et al.*, 2020; Goel *et al.*, 2021; Grohmann, 2011; McDaniel *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2021; Zarei-Baygi & Smith, 2021).

En primer lugar, varios estudios han podido constatar que existen algunos factores que afectan a dicha transferencia horizontal. Así, la transferencia de genes parece estar controlada por las características de los puntos calientes, de igual manera que sucede en otros entornos naturales como puede ser el suelo (Grohmann, 2011). Los puntos calientes son aquellas zonas en las cuales las condiciones son ideales para que se dé la transferencia, principalmente: altas concentraciones de nutrientes en el medio (debido al importante gasto energético que supone la transferencia horizontal), el mezclado microbiano (entendido como el flujo mediante el cual diferentes microorganismos entran en contacto) y la competición (se produce cuando los organismos compiten por recursos limitados) (Baquero *et al.*, 2008; Grohmann, 2011; Martínez, 2009a; Turner *et al.*, 2020; Zarei-Baygi & Smith, 2021).

Se ha visto que la salinidad del medio marino (>3,5%) dificulta la transferencia horizontal, en donde las especies mejor adaptadas a las condiciones salinas (halófilas) tendrán una ventaja sobre aquellas peor adaptadas (halotolerantes), puesto que están sujetas a una menor presión ambiental (Cheng *et al.*, 2022). Además, en el estudio de McDaniel *et al.*, 2012 encontraron que la transferencia mediada por Agentes de Transferencia Génica (GTAs, del inglés *Gene Transfer Agent*) aumenta significativamente en zonas de mayor salinidad en determinadas especies, como por ejemplo *Rhodobacter capsulatus*, *Roseobacter denitrificans*

o *Oceanicola granulosus* (McDaniel *et al.*, 2012). Los GTAs son producidos por varias bacterias y que median la transferencia horizontal de genes a través del empaquetamiento de segmentos aleatorios de ADN en la bacteria hospedadora y lo transducen a la bacteria receptora, de manera similar a como lo hacen los bacteriófagos (McDaniel *et al.*, 2012).

#### **4.3.1. Papel de los *biofilms* en la transferencia génica en el medio marino**

Múltiples estudios han puesto en evidencia la importancia de los *biofilms* como puntos calientes de la transferencia génica horizontal (Abe *et al.*, 2020; Goel *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021). Los *biofilms* surgen como una estrategia para refugiarse de las condiciones ambientales adversas a las que se ven sometidas las bacterias. Asimismo, la matriz del *biofilm* les resguarda de los antibióticos, agentes oxidantes e incluso metales pesados. Por otro lado, permite la acumulación de nutrientes y elementos genéticos.

En el estudio llevado a cabo por Goel *et al.*, 2021 pudieron comprobar que la conjugación en *biofilms* puede llegar a ser 700 veces más efectiva cuando se compara con células bacterianas planctónicas en condiciones naturales del medio marino (Goel *et al.*, 2021). No obstante, Abe *et al.*, 2020 comprobaron que bajo condiciones de laboratorio la conjugación en *biofilms* llegó a ser 16.000 veces más efectiva que en bacterias planctónicas (Abe *et al.*, 2020).

#### **4.4. Factores ambientales y contaminantes que contribuyen a la problemática**

Como ya se ha adelantado en los apartados anteriores, tanto bacterias como los ARGs, pueden verse afectados por diversos factores ambientales y contaminantes que se pueden encontrar en el medio marino. Varios autores han indicado que ciertos contaminantes son capaces de influir en la problemática de la resistencia, entre ellos: los mismos antibióticos, los biocidas, los microplásticos y los metales pesados (Cheng *et al.*, 2022; di Cesare *et al.*, 2021; Laganà *et al.*, 2019; Lu *et al.*, 2019; Maillard, 2018; Martínez, 2009b; Turner *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2021).

##### **4.4.1. Factores ambientales**

En el medio marino, podemos encontrar una gran diversidad de zonas en donde las condiciones pueden variar significativamente. Entre los factores más importantes: el pH, la temperatura y la concentración de nutrientes. Diversos autores sugieren que el pH, la temperatura y la salinidad, tienen especialmente la función de sentar las condiciones que definen qué características ha de poseer la bacteria para su continuidad (Baquero *et al.*, 2008; Lu *et al.*, 2019; Martínez, 2008). Asimismo, la presión ambiental que estas condiciones son

capaces de ejercer puede fomentar la transferencia de genes de resistencia entre las bacterias (Berendonk *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2022). Por el contrario, los nutrientes como C, N, P y K a mayores valores actuarán como impulsores del crecimiento bacteriano, anticipando una mayor diversidad genética y una mayor tasa de transferencia genética consecuencia de ello (Lu *et al.*, 2019; Thomas & Nielsen, 2005). De esta manera, las condiciones que ejercen una presión sobre las bacterias son capaces de promover la transferencia de las resistencias (Shapiro, 1997). Asimismo, los niveles de nutrientes elevados proporcionan la energía necesaria para llevar a cabo esta transferencia, contribuyendo así a la diseminación de las mismas (Grohmann, 2011; Thomas & Nielsen, 2005).

Como se indicó en el apartado de [Transferencia génica horizontal en el medio marino](#), la salinidad del medio marino dificulta de manera significativa la HGT. En consecuencia, las especies bacterianas halófilas poseerán una ventaja significativa sobre aquellas que estén peor adaptadas y por ello sujetas a una mayor presión ambiental (Cheng *et al.*, 2022).

#### **4.4.2. Presencia de antibióticos en el medio marino**

Existen numerosos trabajos que han de puesto de manifiesto la presencia de antibióticos en el medio marino (Baquero *et al.*, 2008; D'Costa *et al.*, 2011; Gil-Gil *et al.*, 2019; Martínez, 2008, 2009b; Zhao *et al.*, 2019). Actualmente, al medio marino se incorporan una gran cantidad de compuestos antibióticos, como se adelantó previamente y se puede observar en la [Figura 2](#). La incorporación de los antibióticos al medio marino la misma vía que las bacterias resistentes y los respectivos genes de resistencia (Zheng *et al.*, 2021). Es importante destacar, que la procedencia de los antibióticos incorporados al medio marino es relevante. Por ejemplo, si los antibióticos tienen un origen hospitalario, probablemente tendrán una mayor relevancia clínica. En contraste, si su procedencia corresponde a una explotación ganadera, en principio su relevancia clínica será menor. Pese a ello, cabe destacar que en todos los casos la introducción de antibióticos en el medio ambiente es nocivo (Martínez, 2008, 2009b).

Según los datos obtenidos por Afonso-Olivares *et al.*, 2013 en la costa de la Isla de Gran Canaria la concentración de los antibióticos norfloxacin y el ciprofloxacino se encontró muy elevada. La concentración máxima de norfloxacin se encontró de 3551,7 ng/L y de 303,6 ng/L para el ciprofloxacino. En contraste las concentraciones mínimas de estos antibióticos fueron de 11,3 ng/L para el norfloxacin y 9 ng/L para el ciprofloxacino. Esto se debe principalmente al empleo de estos en actividades de acuicultura (Afonso-Olivares *et al.*, 2013).

Los antibióticos ejercen una fuerte presión selectiva en donde favorecen a aquellas bacterias resistentes, definiendo de esta manera el nicho. Además, cuando las bacterias resistentes se ven favorecidas, los ARGs aumentan en número a causa de la creciente población resistente (Martínez, 2008; Munita & Arias, 2016).

Es importante destacar que la asociación de los antibióticos con el sedimento contribuye a retardar su degradación. Así, como resultado de dicha asociación, por una parte, disminuyen los niveles de antibióticos libres en el agua y, por otra parte, se crean unos niveles locales en el sedimento (Baquero *et al.*, 2008; di Cesare *et al.*, 2021; Martínez, 2008).

### 4.4.3. Biocidas

Existen varios estudios que han puesto en evidencia la presencia de biocidas en el medio marino y su implicación en la resistencia a antibióticos (Feng *et al.*, 2021; Kampf, 2018; Maillard, 2018; Wear *et al.*, 2021). Los biocidas, son aquellas sustancias que están destinadas a ejercer un control sobre cualquier organismo considerado nocivo para el ser humano, incluyendo entre ellos: los desinfectantes, los conservantes y los plaguicidas. Su repercusión en la resistencia a los antibióticos reside principalmente en la presión ambiental que desempeñan sobre las bacterias. Asimismo, existe la posibilidad que los genes que confieren la resistencia a ciertos compuestos biocidas confieran de manera simultánea alguna resistencia a un antimicrobiano (Kampf, 2018; Maillard, 2018).

### 4.4.4. Microplásticos

Sin lugar a duda, los microplásticos son uno de los contaminantes con mayor dispersión en el medio marino, a pesar de su relativamente reciente introducción. Los microplásticos son partículas de plástico con un diámetro menor a 5 milímetros. Estos microplásticos han sido encontrados incluso en el punto más hondo la Fosa de las Marianas, el punto más hondo del océano (Chiba *et al.*, 2018). En las Islas Canarias se localiza el giro oceánico del Atlántico Norte oriental, un punto de concentración de microplásticos procedentes de los lugares más diversos del planeta, a causa de las grandes corrientes del Atlántico Norte, donde se han encontrado microplásticos en toda la columna de agua desde la superficie hasta los 1.150 metros de profundidad (Vega-Moreno *et al.*, 2021).

En el medio marino, los microplásticos pueden servir como reservorio para las bacterias y genes de resistencia a causa de su capacidad para la adsorción de estos (Lu *et al.*, 2019). Asimismo, numerosos autores comprobaron la existencia de una mayor diversidad bacteriana adherida a los microplásticos que en el agua (Cheng *et al.*, 2022; Kirstein *et al.*, 2016; Lu *et al.*,

2019; Wang *et al.*, 2021). En el estudio de Lu *et al.*, 2019 se pudo comprobar que en el agua marina circundante la proporción de filos bacterianos era de un 80% de *Proteobacteria*, y entre un 10 y 15% para *Bacteroidetes*. Sin embargo, cuando se observaron las muestras de microplásticos, se encontró que la proporción de *Proteobacteria* pasó a un 58% y la de *Bacteroidetes* aumentó a entre un 30 y 43%. Adicionalmente, las concentraciones de *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Chlorobi*, *Cyanobacteria*, y *Spirochaetae* en los microplásticos fueron superiores a las del agua (Lu *et al.*, 2019). Asimismo, Lu *et al.*, 2019 pudieron comprobar la capacidad de los microplásticos para adsorber genes, de tal manera que la abundancia total para los genes *tet* (confieren resistencia a tetraciclinas) fue de entre 2200 y 6600 órdenes de magnitud superior a la encontrada en la muestra de agua (Lu *et al.*, 2019).

Los microplásticos pueden servir como importantes vectores de dispersión para las bacterias y los ARGs (Cheng *et al.*, 2022; Kirstein *et al.*, 2016; Lu *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2021). Según un estudio de Cheng *et al.*, 2022, en presencia de microplásticos esta transferencia se ve favorecida. Además, la salinidad mejora la adsorción de los ARGs al plástico, haciendo que aumente la concentración de los mismos. Por lo tanto, los microplásticos actúan como promotores de la transferencia, llegando a duplicar la transferencia génica horizontal en presencia de estos (Cheng *et al.*, 2022; Kirstein *et al.*, 2016; Lu *et al.*, 2019).

Asimismo, el tamaño de los fragmentos influye significativamente, de manera que los fragmentos de menor tamaño poseen una mayor superficie específica para la adsorción de genes (Cheng *et al.*, 2022; Lu *et al.*, 2019). Cabe destacar, que además de ser un vector de dispersión para las bacterias y ARGs, también es un vector para los contaminantes como los metales pesados, los compuestos orgánicos hidrofóbicos y los pesticidas, que pueden aumentar los efectos deletéreos de los microplásticos (Cheng *et al.*, 2022; Lu *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2021).

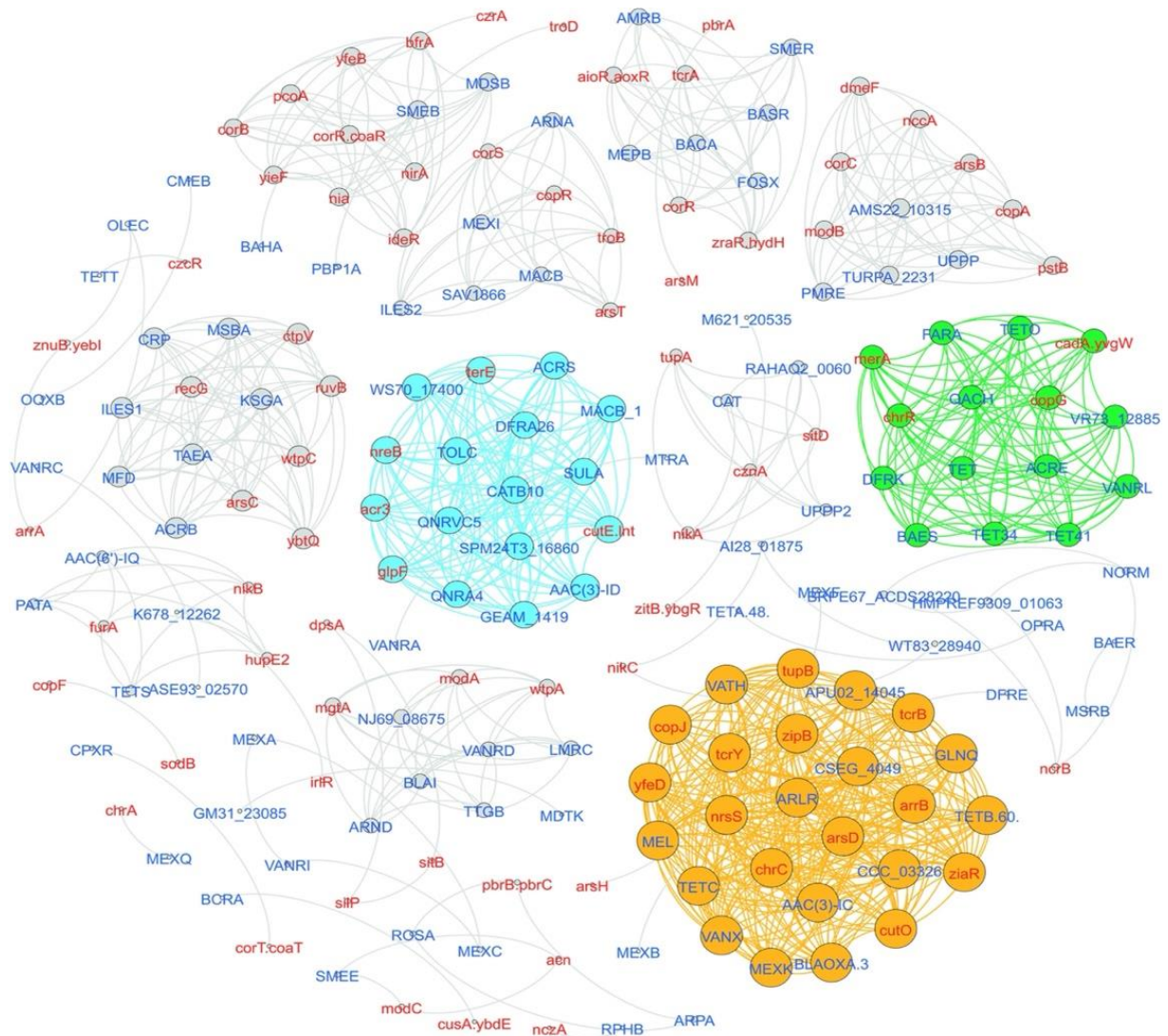
Finalmente, cabe mencionar que la formación de biofilms sobre los fragmentos de microplásticos puede aumentar el riesgo de la biomagnificación, como se comentó en Wang *et al.*, 2021. Dado que, los organismos colonizadores de biofilm son capaces de emitir señales olfatorias que mejoran la biodisponibilidad aumentando así la probabilidad de ser ingeridos por organismos de la red trófica (Abe *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2021).

#### **4.4.5. Metales pesados**

Recientemente se ha puesto en evidencia, la implicación de los metales pesados en el mantenimiento de la resistencia a los antibióticos en el medio marino (di Cesare *et al.*, 2021; Turner *et al.*, 2020). Los metales pesados, se incorporan por diferentes vías, como por ejemplo:

aguas residuales (en especial las aguas residuales industriales), el dragado de sedimentos y la contaminación por petróleo (Naser, 2013). En la [Figura 3](#), se pueden observar tres módulos principales (azul, naranja y verde), en donde se puede apreciar la alta correlación ARGs (en azul) y los genes de resistencia a metales pesados (en rojo) que existe en la plástisfera de dos microcosmos llevados a cabo en la interfase sedimento-agua marina en la costa de México (di Cesare *et al.*, 2021).

En consecuencia, a la habitual ubicación simultánea de ARGs y genes de resistencia a metales pesados en los mismos MGEs (co-resistencia) (di Cesare *et al.*, 2021). En contraste, cuando no existe una evidente co-resistencia, la presión ejercida por los metales pesados sobre las bacterias, puede inducir la formación o expresión de resistencias a antibióticos (Gil-Gil *et al.*, 2019; Han *et al.*, 2021; Martínez, 2008).



[Figura 3](#). Relación entre los genes de resistencia a antibióticos y los de metales pesados. Las resistencias a antibióticos se ven en azul y las resistencias a metales pesados se ven en rojo. Los tres módulos principales se ven en naranja, azul y verde, el color gris indica una menor relación entre los genes de resistencias. La correlación para

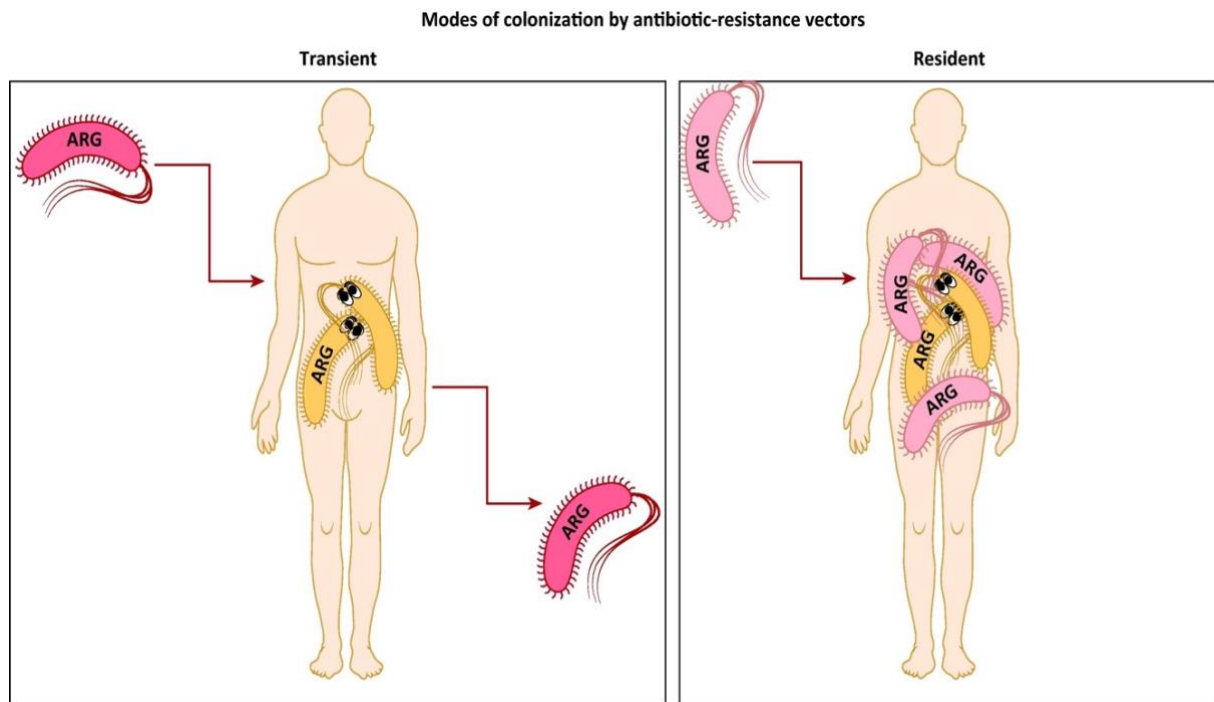
el módulo naranja corresponde a un 12,95%, para el módulo azul un 8,81% y para el módulo verde un 7,77%. Tomada de di Cesare *et al.*, 2021.

### 4.5. Efectos de la resistencia en el medio marino sobre salud humana

Algunos estudios han tratado de correlacionar la presencia de bacterias resistentes a los antibióticos y genes de resistencia en el medio marino con posibles efectos sobre la salud humana. De esta manera, se ha visto que para causar un efecto al menos una bacteria resistente o gen de resistencia ha de entrar en contacto con los humanos (Kim *et al.*, 2017; Laborda *et al.*, 2022; Landrigan *et al.*, 2020; Manaia, 2017; Nielsen *et al.*, 2021). Dicho contacto se puede producir de manera directa o mediante bacterias vectores (que pueden ser patógenas o no). Para que ocurra esto, las bacterias o genes y los humanos han de compartir un mismo entorno de manera regular u ocasional como, por ejemplo: en el medio marino a través del baño o incluso el consumo de animales marinos ([Figura 2](#)). El impacto de estas bacterias sobre los humanos va a depender fuertemente de la salud del individuo y de la capacidad que posea el vector de invadir y proliferar en los tejidos y órganos humanos (Kim *et al.*, 2017; Landrigan *et al.*, 2020; Manaia, 2017; Nielsen *et al.*, 2021; Zhao *et al.*, 2019). En el caso en donde la cepa bacteriana a la que pertenece este vector posee un *fitness* elevado en el cuerpo humano, posee resistencia a los antibióticos de varias clases y es capaz de expresar factores de virulencia es considerada una superbacteria. El riesgo que imponen estas bacterias vectores se verá aumentado de manera significativa si estos poseen la capacidad de transmitir genes de resistencia a la microbiota humana mediante la transferencia horizontal (Landrigan *et al.*, 2020; Nielsen *et al.*, 2021)

Como información previa, es conveniente que comentemos brevemente algunos aspectos. Existen principalmente dos modelos de transmisión de resistencia de antibióticos en humanos ([Figura 4](#)). La exposición silenciosa durante un periodo de tiempo prolongado, conllevando la colonización progresiva del cuerpo humano por bacterias vectores. Esta suele ocurrir en individuos con una buena salud y, adicionalmente, suele ocurrir mediante vectores o bacterias comensales que han recibido mediante transferencia horizontal genes de resistencia. En ambos casos pueden terminan provocando una infección cuando el sistema inmune del individuo se ha debilitado. El segundo modelo de transmisión se lleva a cabo mediante una colonización intensa, en la que la bacteria invade de manera directa al individuo. Esta ocurre más comúnmente en individuos con el sistema inmune previamente debilitado. (Berendonk *et al.*, 2015; Manaia, 2017; Nielsen *et al.*, 2021).





**Figura 4.** Modelos de colonización por parte de una bacteria vector. En la colonización transitoria tenemos que los vectores (rojo) tienen un corto periodo de contacto con el hospedador, aunque es posible que sea suficiente para llevar a cabo la transferencia horizontal de genes de resistencia a la microbiota residente (amarillo). En la población residente, los vectores (rosa) son capaces de multiplicarse en el hospedador y su número puede aumentar de manera gradual debido a la continuación de la entrada o incluso la proliferación, además de poder producirse la transferencia horizontal de genes a la microbiota del hospedador (amarillo). Tomada de Manaia, 2017.

En el estudio de Nielsen *et al.*, 2021, se pudo comprobar que tras una exposición de 10 minutos de duración a aguas marinas costeras aumentó la proporción de genes de resistencia múltiple en la piel en más de un 40%. Adicionalmente, las bacterias marinas persistieron en la piel durante más de 24 horas, tiempo suficiente para que se produzca la transferencia horizontal de genes de resistencia entre estas y bacterias de la piel. Sin embargo, la muestra de agua recogida en el periodo del baño poseía un número mayor en el recuento de genes de resistencia respecto con los detectados en la piel (Nielsen *et al.*, 2021). A causa de que la colonización por bacterias resistentes puede ser silenciosa, es posible que se subestime la extensión de la transmisión del medio natural a los humanos. Actualmente los autores consideran que existe una falta de modelos cuantitativos que sean precisos (Berendonk *et al.*, 2015; Laborda *et al.*, 2022; Manaia, 2017; Nielsen *et al.*, 2021).

#### **4.6. El papel de los animales en la resistencia del medio marino**

Los animales no solo se ven afectados por la problemática que supone la resistencia a los antibióticos, sino son posibles contribuidores a esta. Algunos autores consideran que los animales tienen dos papeles fundamentales en la contribución a la resistencia en el medio marino (Kim *et al.*, 2017; Laborda *et al.*, 2022; Landrigan *et al.*, 2020; Trotta *et al.*, 2021; Zhao



*et al.*, 2019). En primer lugar, pueden actuar como vectores de la resistencia, como podría ser el caso de las aves migratorias. Y, en segundo lugar, además de actuar como vectores, son capaces de actuar como reservorios para las resistencias. Los animales que actúan como reservorio también actúan como vectores, como podría ser el caso de las tortugas marinas (Laborda *et al.*, 2022; Trotta *et al.*, 2021). Sin embargo, actualmente no se han realizado análisis cuantitativos precisos sobre la importancia de las vías de la fauna silvestre en la diseminación de las resistencias a antibióticos (Laborda *et al.*, 2022).

## 5. Conclusiones

1. La resistencia a los antibioticos en el medio marino es ubicua, encontrándose desde aguas oceanicas a costeras, a los sedimentos e incluso los animales marinos.
2. Existe una amplia diversidad de bacterias resistentes en el medio marino, desde bacterias posiblemente patógenas hasta bacterias endémicas del medio marino.
3. Los genes de resistencia se han encontrado en diversos elementos genéticos móviles, como los plásmidos, los integrones de clase 1, 2 y 3, los transposones y las secuencias de inserción.
4. Los *Biofilms* son capaces de mejorar de manera significativa la transferencia horizontal de la resistencia en el medio marino, aparte de acumular nutrientes y proteger a las bacterias resistentes de diferentes condiciones ambientales y contaminantes.
5. Entre los factores ambientales, la salinidad es el que tiene mayores efectos sobre las bacterias resistentes y la transferencia de genes de resistencia.
6. Entre los compuestos contaminantes, los microplásticos son aquellos con mayor efecto en la resistencia en el medio marino, por su capacidad de adsorber tanto bacterias resistentes, genes de resistencia como otros contaminantes. Así, por la sinergia entre los de microplásticos y los niveles de salinidad propios del medio marino.
7. Los contaminantes como los antibioticos, biocidas, microplásticos y los metales pesados pueden ser responsables del mantenimiento y la selección de las bacterias resistentes.
8. Los humanos se pueden ver perjudicados al entrar en contacto con las bacterias resistentes y genes de resistencia en el medio marino, pudiendo llegar a ser infectados de manera directa o silenciosa.
9. Un modelo preciso que cuantifique la colonizacion por bacterias resistentes y genes de resistencia del cuerpo humano en el medio marino permitiría un mayor conocimiento del alcance de los efectos de la resistencia.

## **Conclusions**

1. Antibiotic resistance in the marine environment is ubiquitous, ranging from oceanic to coastal waters, to sediments and even marine animals.
2. There is a wide diversity of resistant bacteria in the marine environment, ranging from possibly pathogenic bacteria to endemic bacteria to the marine environment.
3. Resistance genes have been found in various mobile genetic elements, such as plasmids, class 1, 2 and 3 integrons, transposons and insertion sequences.
4. Biofilms are able to significantly enhance the horizontal transfer of resistance in the marine environment, besides accumulating nutrients and protecting resistant bacteria from different environmental conditions and pollutants.
5. Among the environmental factors, salinity has the greatest effect on resistant bacteria and the transfer of resistance genes.
6. Among the polluting compounds, microplastics are those with the greatest effect on resistance in the marine environment, due to their capacity to adsorb resistant bacteria, resistance genes and other pollutants. This is also due to the synergy between microplastics and salinity levels in the marine environment.
7. Pollutants such as antibiotics, biocides, microplastics and heavy metals may be responsible for the maintenance and selection of resistant bacteria.
8. Humans may be harmed by coming into contact with resistant bacteria and resistance genes in the marine environment and may become directly or silently infected.
9. An accurate model quantifying colonisation by resistant bacteria and resistance genes of the human body in the marine environment would allow a better understanding of the extent of the effects of antibiotic resistance.

## 6. Bibliografía

- Abe, K., Nomura, N., & Suzuki, S. (2020). Biofilms: Hot spots of horizontal gene transfer (HGT) in aquatic environments, with a focus on a new HGT mechanism Marine type Aquabirnavirus View project Bacterial community View project. *FEMS Microbiology Ecology*, 96. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiaa031/5766226>
- Afonso-Olivares, C., Torres-Padrón, M. E., Sosa-Ferrera, Z., & Santana-Rodríguez, J. J. (2013). Assessment of the presence of pharmaceutical compounds in seawater samples from coastal area of Gran Canaria Island (Spain). *Antibiotics*, 2(2), 274–287. <https://doi.org/10.3390/antibiotics2020274>
- Alcock, B. P., Raphenya, A. R., Lau, T. T. Y., Tsang, K. K., Bouchard, M., Edalatmand, A., Huynh, W., Nguyen, A. L. v., Cheng, A. A., Liu, S., Min, S. Y., Miroshnichenko, A., Tran, H. K., Werfalli, R. E., Nasir, J. A., Oloni, M., Speicher, D. J., Florescu, A., Singh, B., ... McArthur, A. G. (2020). CARD 2020: Antibiotic resistome surveillance with the comprehensive antibiotic resistance database. *Nucleic Acids Research*, 48(D1), D517–D525. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz935>
- Andersson, D. I., & Hughes, D. (2014). Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 12, Issue 7, pp. 465–478). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3270>
- Baquero, F., Martínez, J. L., & Cantón, R. (2008). Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. In *Current Opinion in Biotechnology* (Vol. 19, Issue 3, pp. 260–265). <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2008.05.006>
- Berendonk, T. U., Manaia, C. M., Merlin, C., Fatta-Kassinos, D., Cytryn, E., Walsh, F., Bürgmann, H., Sørum, H., Norström, M., Pons, M. N., Kreuzinger, N., Huovinen, P., Stefani, S., Schwartz, T., Kisand, V., Baquero, F., & Martinez, J. L. (2015). Tackling antibiotic resistance: The environmental framework. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 13, Issue 5, pp. 310–317). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3439>
- Cheng, Y., Lu, J., Fu, S., Wang, S., Senehi, N., & Yuan, Q. (2022). Enhanced propagation of intracellular and extracellular antibiotic resistance genes in municipal wastewater by microplastics. *Environmental Pollution*, 292. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118284>
- Chiba, S., Saito, H., Fletcher, R., Yogi, T., Kayo, M., Miyagi, S., Ogido, M., & Fujikura, K. (2018). Human footprint in the abyss: 30 year records of deep-sea plastic debris. *Marine Policy*, 96, 204–212. <https://doi.org/10.1016/j.marpol.2018.03.022>
- Dcosta, V. M., King, C. E., Kalan, L., Morar, M., Sung, W. W. L., Schwarz, C., Froese, D., Zazula, G., Calmels, F., Debruyne, R., Golding, G. B., Poinar, H. N., & Wright, G. D. (2011). Antibiotic resistance is ancient. In *Nature* (Vol. 477, Issue 7365, pp. 457–461). <https://doi.org/10.1038/nature10388>
- Dewi, D. A. P. R., Götz, B., & Thomasa, T. (2020). Diversity and genetic basis for carbapenem resistance in a coastal marine environment. *Applied and Environmental Microbiology*, 86(10). <https://doi.org/10.1128/AEM.02939-19>
- Dewi, D. A. P. R., Thomas, T., Mokhtar, A. M. A., Nanyan, N. S. M., Zulfigar, S. B., & Salikin, N. H. (2021). Carbapenem resistance among marine bacteria—an emerging threat to the global health sector. In *Microorganisms* (Vol. 9, Issue 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102147>

- di Cesare, A., Pinnell, L. J., Brambilla, D., Elli, G., Sabatino, R., Sathicq, M. B., Corno, G., O'Donnell, C., & Turner, J. W. (2021). Bioplastic accumulates antibiotic and metal resistance genes in coastal marine sediments. *Environmental Pollution*, 291. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118161>
- Feng, G., Huang, H., & Chen, Y. (2021). Effects of emerging pollutants on the occurrence and transfer of antibiotic resistance genes: A review. In *Journal of Hazardous Materials* (Vol. 420). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.126602>
- Founou, L. L., Founou, R. C., & Essack, S. Y. (2016). Antibiotic resistance in the food chain: A developing country-perspective. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 7, Issue NOV). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01881>
- Gao, Q., Li, Y., Qi, Z., Yue, Y., Min, M., Peng, S., Shi, Z., & Gao, Y. (2018). Diverse and abundant antibiotic resistance genes from mariculture sites of China's coastline. *Science of the Total Environment*, 630, 117–125. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.02.122>
- Gil-Gil, T., Laborda, P., Sanz-García, F., Hernando-Amado, S., Blanco, P., & Martínez, J. L. (2019). Antimicrobial resistance: A multifaceted problem with multipronged solutions. In *MicrobiologyOpen* (Vol. 8, Issue 11). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/mbo3.945>
- Goel, N., Fatima, S. W., Kumar, S., Sinha, R., & Khare, S. K. (2021). Antimicrobial resistance in biofilms: Exploring marine actinobacteria as a potential source of antibiotics and biofilm inhibitors. In *Biotechnology Reports* (Vol. 30). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2021.e00613>
- Grohmann, E. (2011). Horizontal gene transfer between bacteria under natural conditions. In *Microbes and Microbial Technology: Agricultural and Environmental Applications* (pp. 163–187). Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7931-5\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7931-5_7)
- Han, Q. F., Song, C., Sun, X., Zhao, S., & Wang, S. G. (2021). Spatiotemporal distribution, source apportionment and combined pollution of antibiotics in natural waters adjacent to mariculture areas in the Laizhou Bay, Bohai Sea. *Chemosphere*, 279. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130381>
- Hooban, B., Joyce, A., Fitzhenry, K., Chique, C., & Morris, D. (2020). The role of the natural aquatic environment in the dissemination of extended spectrum beta-lactamase and carbapenemase encoding genes: A scoping review. In *Water Research* (Vol. 180). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.115880>
- Huijbers, P. M. C., Blaak, H., de Jong, M. C. M., Graat, E. A. M., Vandenbroucke-Grauls, C. M. J. E., & de Roda Husman, A. M. (2015). Role of the Environment in the Transmission of Antimicrobial Resistance to Humans: A Review. *Environmental Science and Technology*, 49(20), 11993–12004. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b02566>
- Jang, H. M., Kim, Y. B., Choi, S., Lee, Y., Shin, S. G., Unno, T., & Kim, Y. M. (2018). Prevalence of antibiotic resistance genes from effluent of coastal aquaculture, South Korea. *Environmental Pollution*, 233, 1049–1057. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.10.006>
- Jiang, Y., Chu, Y., Xie, G., Li, F., Wang, L., Huang, J., Zhai, Y., & Yao, L. (2019). Antimicrobial resistance, virulence and genetic relationship of *Vibrio parahaemolyticus* in seafood from coasts of Bohai Sea and Yellow Sea, China. *International Journal of Food Microbiology*, 290, 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.10.005>

- Kampf, G. (2018). Biocidal agents used for disinfection can enhance antibiotic resistance in gram-negative species. In *Antibiotics* (Vol. 7, Issue 4). MDPI AG.  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics7040110>
- Kim, H. Y., Lee, I. S., & Oh, J. E. (2017). Human and veterinary pharmaceuticals in the marine environment including fish farms in Korea. *Science of the Total Environment*, 579, 940–949.  
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.10.039>
- Kirstein, I. v., Kirmizi, S., Wichels, A., Garin-Fernandez, A., Erler, R., Löder, M., & Gerdt, G. (2016). Dangerous hitchhikers? Evidence for potentially pathogenic *Vibrio* spp. on microplastic particles. *Marine Environmental Research*, 120, 1–8.  
<https://doi.org/10.1016/j.marenvres.2016.07.004>
- Laborda, P., Sanz-García, F., Ochoa-Sánchez, L. E., Gil-Gil, T., Hernando-Amado, S., & Martínez, J. L. (2022). Wildlife and Antibiotic Resistance. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.873989>
- Laganà, P., Caruso, G., Corsi, I., Bergami, E., Venuti, V., Majolino, D., la Ferla, R., Azzaro, M., & Cappello, S. (2019). 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). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 222(1), 89–100.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.08.009>
- Landrigan, P. J., Stegeman, J. J., Fleming, L. E., Allemand, D., Anderson, D. M., Backer, L. C., Brucker-Davis, F., Chevalier, N., Corra, L., Czerucka, D., Bottein, M. Y. D., Demeneix, B., Depledge, M., Deheyn, D. D., Dorman, C. J., Fénichel, P., Fisher, S., Gaill, F., Galgani, F., ... Rampal, P. (2020). Human health and ocean pollution. *Annals of Global Health*, 86(1), 1–64.  
<https://doi.org/10.5334/aogh.2831>
- Lu, J., Zhang, Y., Wu, J., & Luo, Y. (2019). Effects of microplastics on distribution of antibiotic resistance genes in recirculating aquaculture system. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 184. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109631>
- Maillard, J.-Y. (2018). Resistance of Bacteria to Biocides. *Microbiology Spectrum*, 6(2).  
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0006-2017>
- Manaia, C. M. (2017). Assessing the Risk of Antibiotic Resistance Transmission from the Environment to Humans: Non-Direct Proportionality between Abundance and Risk. In *Trends in Microbiology* (Vol. 25, Issue 3, pp. 173–181). Elsevier Ltd.  
<https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.11.014>
- Martínez, J. L. (2008). Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. In *Science* (Vol. 321, Issue 5887, pp. 365–367). American Association for the Advancement of Science.  
<https://doi.org/10.1126/science.1159483>
- Martinez, J. L. (2009a). The role of natural environments in the evolution of resistance traits in pathogenic bacteria. In *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* (Vol. 276, Issue 1667, pp. 2521–2530). Royal Society. <https://doi.org/10.1098/rspb.2009.0320>
- Martinez, J. L. (2009b). Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. In *Environmental Pollution* (Vol. 157, Issue 11, pp. 2893–2902).  
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2009.05.051>
- May, M. (2018). *The Bacteria on Your Beaches*. Woods Hole Oceanographic Institution.  
<https://www.whoi.edu/Oceanus/Feature/the-Bacteria-on-Your-Beaches/>

- McDaniel, L. D., Young, E. C., Ritchie, K. B., & Paul, J. H. (2012). Environmental factors influencing gene transfer agent (GTA) mediated transduction in the subtropical ocean. *PLoS ONE*, 7(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043506>
- McDaniel, L. D., Young, E., Delaney, J., Ruhnau, F., Ritchie, K. B., & Paul, J. H. (2010). High frequency of horizontal gene transfer in the oceans. In *Science* (Vol. 330, Issue 6000, p. 50). American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.1192243>
- Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.vmbf-0016-2015>
- Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S. C., Browne, A. J., Chipeta, M. G., Fell, F., Hackett, S., Haines-Woodhouse, G., Kashef Hamadani, B. H., Kumaran, E. A. P., McManigal, B., ... Naghavi, M. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- Naser, H. A. (2013). Assessment and management of heavy metal pollution in the marine environment of the Arabian Gulf: A review. In *Marine Pollution Bulletin* (Vol. 72, Issue 1, pp. 6–13). <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2013.04.030>
- Nathani, N. M., Mootapally, C., & Dave, B. P. (2019). Antibiotic resistance genes allied to the pelagic sediment microbiome in the Gulf of Khambhat and Arabian Sea. *Science of the Total Environment*, 653, 446–454. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.10.409>
- Nielsen, M. C., Wang, N., & Jiang, S. C. (2021). Acquisition of antibiotic resistance genes on human skin after swimming in the ocean. *Environmental Research*, 197. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110978>
- OMS. (2017, September 21). *One Health*.
- Rose, J. M., Gast, R. J., Bogomolni, A., Ellis, J. C., Lentell, B. J., Touhey, K., & Moore, M. (2009). Occurrence and patterns of antibiotic resistance in vertebrates off the Northeastern United States coast. *FEMS Microbiology Ecology*, 67(3), 421–431. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2009.00648.x>
- Shapiro, J. A. (1997). *Genome organization, natural genetic engineering and adaptive mutation*.
- Singh, S. K., Ekka, R., Mishra, M., & Mohapatra, H. (2017). Association study of multiple antibiotic resistance and virulence: a strategy to assess the extent of risk posed by bacterial population in aquatic environment. *Environmental Monitoring and Assessment*, 189(7). <https://doi.org/10.1007/s10661-017-6005-4>
- Su, H., Hu, X., Xu, W., Xu, Y., Wen, G., & Cao, Y. (2022). Diversity, abundances and distribution of antibiotic resistance genes and virulence factors in the South China Sea revealed by metagenomic sequencing. *Science of the Total Environment*, 814. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152803>
- Thomas, C. M., & Nielsen, K. M. (2005). Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 3, Issue 9, pp. 711–721). <https://doi.org/10.1038/nrmicro1234>
- Trotta, A., Cirilli, M., Marinaro, M., Bosak, S., Diakoudi, G., Ciccarelli, S., Paci, S., Buonavoglia, D., & Corrente, M. (2021). Detection of multi-drug resistance and AmpC  $\beta$ -lactamase/extended-spectrum  $\beta$ -lactamase genes in bacterial isolates of loggerhead sea turtles (*Caretta caretta*) from

- the Mediterranean Sea. *Marine Pollution Bulletin*, 164.  
<https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2021.112015>
- Turner, R. J., Huang, L. N., Viti, C., & Mengoni, A. (2020). Metal-resistance in bacteria: Why care? In *Genes* (Vol. 11, Issue 12, pp. 1–4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/genes11121470>
- Vega-Moreno, D., Abaroa-Pérez, B., Rein-Loring, P. D., Presas-Navarro, C., Fraile-Nuez, E., & Machín, F. (2021). Distribution and transport of microplastics in the upper 1150 m of the water column at the Eastern North Atlantic Subtropical Gyre, Canary Islands, Spain. *Science of the Total Environment*, 788. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147802>
- Wang, J., Guo, X., & Xue, J. (2021). Biofilm-Developed Microplastics As Vectors of Pollutants in Aquatic Environments. In *Environmental Science and Technology* (Vol. 55, Issue 19, pp. 12780–12790). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c04466>
- Wear, S. L., Acuña, V., McDonald, R., & Font, C. (2021). Sewage pollution, declining ecosystem health, and cross-sector collaboration. In *Biological Conservation* (Vol. 255). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.biocon.2021.109010>
- Zarei-Baygi, A., & Smith, A. L. (2021). Intracellular versus extracellular antibiotic resistance genes in the environment: Prevalence, horizontal transfer, and mitigation strategies. In *Bioresource Technology* (Vol. 319). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2020.124181>
- Zhang, H., Wang, Y., Liu, P., Sun, Y., Dong, X., & Hu, X. (2022). Unveiling the occurrence, hosts and mobility potential of antibiotic resistance genes in the deep ocean. *Science of the Total Environment*, 816. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151539>
- Zhao, Y., Liu, H., Wang, Q., & Li, B. (2019). The influence of three antibiotics on the growth, intestinal enzyme activities, and immune response of the juvenile sea cucumber *Apostichopus japonicus selenka*. *Fish and Shellfish Immunology*, 84, 434–440.  
<https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.10.022>
- Zheng, D., Yin, G., Liu, M., Chen, C., Jiang, Y., Hou, L., & Zheng, Y. (2021). A systematic review of antibiotics and antibiotic resistance genes in estuarine and coastal environments. In *Science of the Total Environment* (Vol. 777). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146009>