



**Somos calidad,
somos USC**

**Resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas de productos farmacéuticos:
mecanismos, factores asociados y estrategias de control Revisión Sistemática.**

Autor

Mayra Alejandra Banguero Mina

Microbiólogo (a)

Director (a)

Andrés Jenuer Matta Miramar

**Grupo de Investigación:
Microbiología, Industria y Ambiente GIMIA**

**Línea de Investigación
Microbiología Industrial y Bioprocesos**

**Facultad de Ciencias Básicas
Microbiología
Universidad Santiago de Cali
Santiago de Cali- Colombia
2026**

IMPACTOS

Relacione el (los) impacto(s) que presentó el Trabajo de Grado según los siguientes criterios:

IMPACTO	PRODUCTO	BENEFICIARIO(S)
Económico	Disminución de costos asociados a brotes de infecciones por productos contaminados; optimización de procesos industriales mediante vigilancia microbiológica.	Industria farmacéutica, sistemas de salud, gobiernos, consumidores.
Responsabilidad social	Aseguramiento de la calidad y seguridad en medicamentos y materias primas, disminuyendo riesgos para la población.	Pacientes, comunidades locales, sociedad en general.
Científico	Generación de evidencia sistemática sobre bacterias resistentes, genes y mecanismos implicados en productos farmacéuticos.	Comunidad científica, universidades, centros de investigación, entes regulatorios.
Indicadores de Gestión	Inclusión de métricas de vigilancia de resistencia antimicrobiana en auditorías de calidad y cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).	Industria farmacéutica, entes de control sanitario, agencias regulatorias.
Tecnológico	Empleo de métodos basados en biología molecular para la detección de genes de resistencia y tecnologías de tratamiento de efluentes más eficaces.	Empresas de biotecnología, industria farmacéutica, laboratorios de control de calidad.
Técnico	Mejora en protocolos de muestreo, identificación y caracterización microbiológica en plantas productoras y laboratorios de control.	Profesionales de microbiología, farmacéuticos, ingenieros sanitarios.

Ambiental	Disminución del impacto de efluentes farmacéuticos con carga bacteriana multirresistente en cuerpos de agua y suelos.	Ecosistemas acuáticos y terrestres, comunidades rurales y urbanas dependientes de fuentes de agua.
Social	Ayuda a proteger la salud de las personas, los animales y el ambiente al reducir la propagación de bacterias resistentes	Población general, sector agrícola, sistemas de salud pública.
Cultural	Sensibilización de la sociedad sobre el uso responsable de antibióticos y la importancia del control en la producción farmacéutica.	Comunidades educativas, sociedad civil, entornos laborales de la industria farmacéutica.

ANÁLISIS DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN BACTERIAS AISLADAS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Nombre completo del autor¹ (mayra.banguero00@usc.edu.co)

¹Grupo de Investigación Gimia, Programa de 2025. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

RESUMEN

Esta revisión sistemática analizó 36 artículos científicos sobre resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas de productos farmacéuticos y materias primas. Los resultados evidencian que géneros como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Acinetobacter baumannii* son los más frecuentes en contextos de manufactura y distribución farmacéutica, mostrando altos niveles de resistencia a β -lactámicos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y, en casos críticos, a carbapenémicos y colistina. Se identificaron genes relevantes como *bla*NDM, *bla*CTX-M, *bla*OXA, *tetA*, *qnr*, además de integrones y elementos móviles que favorecen la transferencia horizontal de resistencia. La contaminación de efluentes, aguas residuales, equipos de producción y falta de buenas prácticas de manufactura en países en desarrollo suponen un peligro para la salud pública. Bajo el enfoque One Health, se plantea que los productos farmacéuticos contaminados pueden convertirse en reservorios de resistencia, exigiendo vigilancia microbiológica reforzada, normativas más estrictas y estrategias de mitigación global.

Palabras clave: Contaminación farmacéutica, genes de resistencia, transferencia horizontal, vigilancia microbiológica, multiresistencia

ANALYSIS OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN BACTERIA ISOLATED FROM PHARMACEUTICAL PRODUCTS: SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

This systematic review analyzed 36 scientific articles on antimicrobial resistance in bacteria isolated from pharmaceutical products and raw materials. The results show that genera such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Acinetobacter baumannii* are the most common in pharmaceutical manufacturing and distribution contexts, exhibiting high levels of resistance to β -lactams, aminoglycosides, fluoroquinolones, and, in critical cases, carbapenems and colistin. Relevant genes such as *bla*NDM, *bla*CTX-M, *bla*OXA, *tetA*, *qnr*, as well as integrons and mobile elements that favor horizontal transfer of resistance were identified. Contamination of effluents, wastewater, production equipment, and lack of good manufacturing practices in developing countries pose a direct risk to public health. Under the One Health approach, it is proposed that contaminated pharmaceutical products can become reservoirs of resistance, requiring enhanced microbiological surveillance, stricter regulations, and global mitigation strategies.

Keywords: Pharmaceutical contamination, resistance genes, horizontal transfer, microbiological surveillance, multidrug resistance

HIGHLIGHTS

- Se revisaron 36 artículos científicos que reportan bacterias resistentes en productos farmacéuticos y materias primas.
- Se documentó la presencia de MDR, XDR y PDR en bacterias aisladas de ambientes farmacéuticos.
- Identificación de genes críticos de resistencia como blaNDM, blaOXA, blaCTX-M, qnr y tet.
- Los países con menor cumplimiento de BPM presentan mayor riesgo de contaminación.
- La industria farmacéutica puede ser un vector inadvertido en la diseminación global de resistencia antimicrobiana.

1. INTRODUCCIÓN

La Resistencia Antimicrobiana (RAM) se ha erigido como la amenaza sanitaria más grave y de mayor alcance global en el siglo XXI, con la capacidad de dismantelar los pilares de la medicina moderna y revertir décadas de avances cruciales en salud. Este fenómeno biológico, que dota a los microorganismos de la habilidad de neutralizar los efectos de los fármacos diseñados para combatirlos, está generando una crisis de efectividad a nivel mundial. Las implicaciones son severas e ineludibles: la RAM limita drásticamente la efectividad de los tratamientos para una amplia gama de infecciones, forzando la recurrencia a terapias de último recurso, a menudo más tóxicas, menos exitosas y significativamente más caras. La consecuencia directa es un incremento significativo en los costos sanitarios, prolongación de las estancias hospitalarias y, lo más preocupante, un aumento alarmante en la mortalidad asociada a infecciones que la humanidad había aprendido a manejar. Organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), han advertido de forma categórica sobre la inminencia de una "era post-antibiótica", donde procedimientos médicos rutinarios como cirugías, trasplantes o quimioterapias podrían volverse inherentemente peligrosos. Históricamente, el foco de la lucha contra la RAM se centró casi exclusivamente en el uso excesivo e inapropiado de antibióticos dentro de los entornos clínicos y en la medicina veterinaria. Sin embargo, la perspectiva actual ha evolucionado hacia un modelo mucho más complejo y sistémico. La OMS insiste en que la RAM debe abordarse de manera integral bajo el concepto fundamental "Una Sola Salud" (One Health) (OMS, 2020), reconociendo que la salud de las personas, los animales y el ambiente están estrechamente relacionadas. Bajo esta óptica, el medio ambiente, y de manera crucial la contaminación industrial, actúa como el reservorio y el vector que facilita la transferencia y la modificación de los genes de resistencia. En este contexto, la industria farmacéutica, productora de los agentes antimicrobianos, ha sido identificada como un participante crítico y un eslabón vulnerable en la cadena de diseminación. La evidencia científica acumulada es contundente al señalar que los procesos de producción y la manipulación de materias primas en este sector pueden generar puntos calientes para la aparición y propagación de bacterias resistentes. El principal riesgo reside en la gestión ineficaz de los efluentes y residuos industriales. La liberación incontrolada o el tratamiento inadecuado de estos vertidos significa el aporte al ambiente de una mezcla peligrosa de residuos antibióticos activos a menudo en concentraciones subinhibitorias que promueven la mutación junto con microorganismos multirresistentes. Investigaciones en diversos contextos globales han proporcionado pruebas irrefutables de este fenómeno: Thai et al. (2018) documentaron la presencia de *Escherichia coli* resistente en aguas residuales vertidas directamente por fábricas farmacéuticas en Vietnam. De manera similar, Obayiuwana et al. (2018) reportaron patógenos críticos como *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis* en descargas industriales en Nigeria. Estos estudios confirman que el control deficiente genera un ambiente de intensa presión selectiva para la supervivencia y la propagación horizontal de genes de resistencia. El problema se extiende incluso a las salas limpias, ambientes supuestamente controlados, donde Moheb et al. (2025) encontraron cepas persistentes de *Bacillus cereus* en áreas de llenado farmacéutico en Egipto. La convergencia de estos microorganismos resistentes con concentraciones residuales de antibióticos plantea un doble riesgo letal: Afecta la calidad y seguridad de los medicamentos, y favorece la selección y supervivencia de bacterias portadoras de genes de resistencia de alta prioridad clínica como bla NDM-1 o bla KPC (Sun et al., 2020), convirtiendo a la industria en un eslabón clave en la cadena de transmisión global. Ante esta amenaza sistémica, los grupos de investigación han intensificado la búsqueda de nuevas estrategias que

permitan frenar la transmisión de bacterias resistentes. El uso de compuestos de origen natural ha cobrado especial interés, aprovechando la vasta diversidad química de la naturaleza: Louro et al. (2024) evidenciaron que aceites esenciales de *Plinia rivularis* presentan efectos inhibitorios significativos sobre *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*. Complementariamente, la nanotecnología ha surgido como una alternativa prometedora e innovadora; Ridha et al. (2024) reportaron que nanopartículas de selenio mostraron eficacia frente a diversas bacterias resistentes, sugiriendo su potencial tanto en la formulación de nuevos tratamientos como en la desinfección ambiental y de efluentes. La presente revisión sistemática tiene como objetivo principal ofrecer una mirada integral y actualizada sobre la evidencia científica disponible que vincula la manufactura farmacéutica con la selección y diseminación de la RAM, examinando las diversas fuentes de contaminación en la industria y explorando las estrategias prometedoras basadas en compuestos naturales y nanotecnológicos que pueden mitigar este desafío crucial. Con este análisis, se busca contribuir a la formulación de soluciones efectivas, informando políticas y fortaleciendo la seguridad de los medicamentos, pasos indispensables para combatir la propagación de patógenos resistentes y salvaguardar la salud pública a nivel mundial.

2. METODOLOGÍA

La metodología deberá mostrar cómo se realizará la búsqueda y que tipo de trabajos se incluirán en el documento. Debe dar reflejo del propósito, la meta, el alcance el objetivo del estudio a realizar

2.1 Estrategia de búsqueda

La revisión fue desarrollada conforme a las directrices establecidas por la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), Lo que ayudó a organizar el trabajo de manera precisa y que pueda repetirse con los mismos resultados. (Moher et al., 2009). Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos de alto impacto como PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO y Google Académico. La búsqueda incluyó artículos publicados entre 2018 y 2024, enfocados en la resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas de productos farmacéuticos, los mecanismos de resistencia, métodos de detección y estrategias de mitigación.

Se definieron combinaciones de palabras clave y operadores booleanos (AND, OR, NOT) que se muestran en la Tabla 1. Como resultado, se identificaron inicialmente 340 artículos.

2.2 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Publicaciones entre 2018 y 2024.
- Artículos en inglés o español.
- Estudios que hablen sobre los mecanismos de resistencia.
- Investigaciones que abordan la resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas de productos farmacéuticos o de aguas farmacéuticas.

Criterios de exclusión:

- Estudios que no hablen sobre la resistencia antimicrobiana.
- Artículos de revisión, tesis, resúmenes o estudios sin datos originales.
- Estudios que no estén disponibles en texto completo.
- Publicaciones en idiomas distintos al inglés.

2.3 Proceso de selección de estudios

Se implementó la búsqueda en las diferentes bases de datos anteriormente mencionadas utilizando las palabras clave y operadores booleanos definidos previamente. Luego se procedió con el proceso de filtrado, el cual comprendió la eliminación de duplicados mediante herramientas como Rayyan, así como la revisión de los diferentes títulos y resúmenes para evaluar su relevancia de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.

En la fase de elegibilidad, se procedió a la lectura completa de los estudios seleccionados para verificar su idoneidad, excluyendo aquellos que no cumplían con los criterios establecidos, finalmente, se incluyeron únicamente los estudios que cumplieron con todos los requisitos para ser parte del análisis final.

2.4 Extracción y análisis de datos

Se realizó una hoja de cálculo en Microsoft Excel para recopilar y organizar la información de los estudios seleccionados. Esta base de datos incluyó las características principales de cada estudio, como los autores y el año de publicación, lugar, bacteria, antibiótico a el cual es resistente, mecanismos y factores. Asimismo, se registraron el componente antibacteriano y concentración inhibitoria mínima expresado en mg/L o µg/mL.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se identificó un total de 4.412 artículos mediante siete combinaciones de palabras clave aplicadas en las diferentes bases de datos, como se detalla en la Tabla 1. Posteriormente, utilizando el software Rayyan, se detectaron y eliminaron 1.205 artículos duplicados, lo que redujo el total a 3.207 artículos únicos para la fase de cribado inicial, luego se filtraron los artículos faltantes por medio de palabras de inclusión, y palabras de exclusión arrojando un total de 857, a los cuales se hizo la lectura del título y resumen dentro de la plataforma, posteriormente se etiquetó como: inclusión o exclusión a los artículos según el caso, dando un total de 787 excluidos, finalmente se incluyó la cantidad de 70 artículos para esta revisión sistemática (Figura. 1.)

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA que ilustra la búsqueda y artículos seleccionados para el análisis

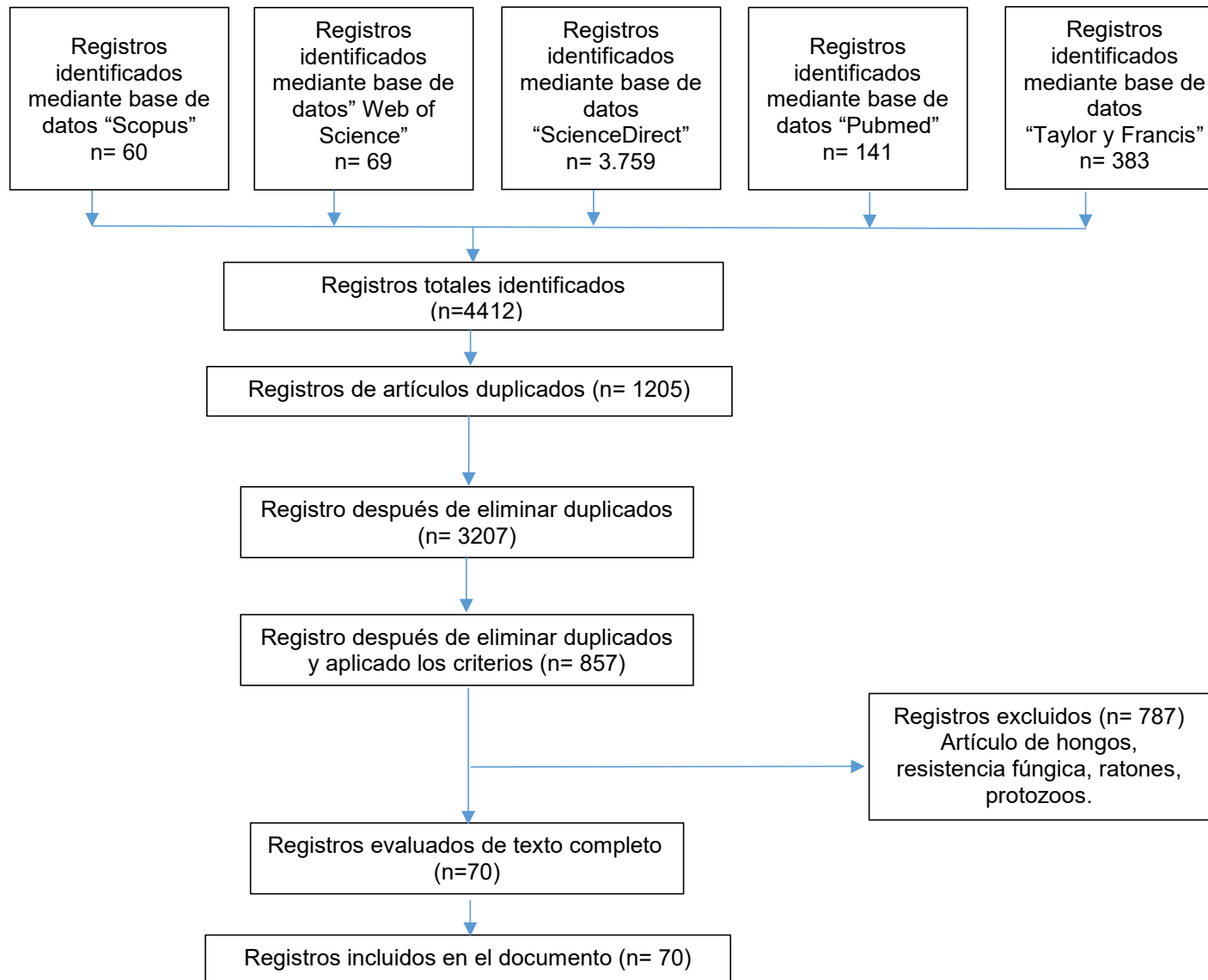


Tabla 1. Número de publicaciones encontradas en las diferentes bases de datos utilizadas

Palabras claves	Web of Science	ScienceDirect	Scopus	Taylor & Francis	PubMed
(Resistance) AND (bacteria OR "contaminant bacteria") AND "antibiotic resistance" AND ("pharmaceutical products")	15	237	17	40	9
("pathogenic bacteria" OR "resistance") AND ("mechanisms" OR "resistance genes") AND ("pharmaceutical products")	20	2178	14	158	14
("Resistant bacteria" OR "pathogenic bacteria" OR "contaminant bacteria") AND ("contaminated pharmaceuticals" OR "pharmaceutical products")	26	404	19	40	112
("Resistant") AND ("bacteria") AND ("antimicrobial resistance") AND ("pharmaceutical") AND ("products") AND ("resistance transmission" OR "resistant infections" OR "public health")	8	940	10	145	6
Total	4412				

3.1 Patrones bacterianos en productos farmacéuticos y materias primas

Los hallazgos recopilados en los 36 artículos observados en la Tabla 2 permiten ver un panorama complejo sobre la presencia de bacterias resistentes a antibióticos (ARB) y genes de resistencia (ARGs) en productos farmacéuticos, materias primas y entornos asociados.

Tabla 2.

Autor	Año	Bacteria	Lugar	Antibiótico	Mecanismo	Factores
(Mahmud et al., 2023)	2023	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Bacillus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i>	Efluentes de plantas farmacéuticas productoras de antibióticos (ubicadas en Dhaka y Gazipur, Bangladesh).	<i>P. aeruginosa</i> : Cefalexina, cefotaxima, tobramicina <i>Bacillus spp.</i> : Amoxicilina, cefotaxima, penicilina <i>Staphylococcus spp.</i> : Ciprofloxacina, vancomicina, amoxicilina	No reporta	Presencia continua de antibióticos en el ambiente tratamiento inadecuado de aguas residuales
(C et al., 2024)	2024	<i>Pseudomonas sp</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Tabletas farmacéuticas contaminadas obtenidas en Nigeria	<i>Pseudomonas spp.</i> : Cefepime, ciprofloxacino, ampicilina <i>E. coli</i> : Ciprofloxacino y cotrimoxazol y tetraciclina. <i>K. pneumoniae</i> : Gentamicina, tetraciclina y cotrimoxazol	Genes de carbapenemasa blaNDM-1 (metalo-β-lactamasa, clase B), blaOXA (serina carbapenemasa, clase D) blaKPC (serina carbapenemasa, clase A).	Tratamiento inadecuado de aguas residuales e influencias hospitalarias
(Adenaya et al., 2024)	2024	<i>Pseudoseohaecicola sp.</i> <i>Nereida sp.</i> <i>Vibrio sp</i>	Microlámina superficial del agua marina en Jade Bay (Nassau Harbor y entrada del puerto),	<i>Pseudoseohaecicola spp.</i> : Amoxicilina, kanamicina, ácido nalidíxico, penicilina <i>Nereida spp.</i> : Cloranfenicol, ciprofloxacino, eritromicina, gentamicina <i>Vibrio spp.</i> : Amoxicilina, kanamicina, penicilina	Bombas de eflujo multidroga Inactivación de antibióticos Reducción de permeabilidad Alteración/protección del sitio blanco.	Enriquecida en contaminantes, biofilms favorecen transferencia horizontal de genes descarga de efluentes (de tratamiento de aguas residuales hospitalarias)

(Jyoti et al., 2024)	2024	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Afluentes y efluentes de dos PTAR industriales farmacéuticas en Selaqui–Dehradun y SIDCUL–Haridwar (Uttarakhand, India)	<i>P. aeruginosa</i> : Ampicilina, ácido nalidíxico, eritromicina <i>A. baumannii</i> : Ampicilina, rifampicina, ciprofloxacino <i>E. coli</i> : Ampicilina, ciprofloxacino, azitromicina <i>K. pneumoniae</i> : Kanamicina, vancomicina, gentamicina	Genes de formación de biopelícula que potencian la tolerancia a antibióticos: ompA, bap, psIA	Presencia continua de antibióticos en el ambiente tras tratamiento inadecuado de aguas residuales
(Bakon et al., 2023)	2023	<i>Enterococcus faecium</i>	Selangor, Malasia; efluentes hospitalarios	Vancomicina	Genes β-lactamasas y carbapenemasas: blaCTX-M, blaSHV, blaNDM, blaOXA-48.	Uso intensivo de antibióticos en hospitales
(Sajjad et al., 2023)	2023	<i>Pseudomonas spp.</i> <i>Brevundimonas spp.</i> <i>Arthrobacter spp.</i> <i>Massilia spp.</i>	Escombros glaciares (debris) y agua de deshielo.	<i>Pseudomonas arsenicoxydans</i> SW33: cefpodoxima, tetraciclina, ciprofloxacino <i>Brevundimonas mediterranea</i> SW14/28: cefazolina, cefpodoxima, cloranfenicol <i>Arthrobacter ruber</i> SW24: amoxicilina, vancomicina, cloranfenicol <i>Massilia aurea</i> SW32: cefpodoxima, tetraciclina, cloranfenicol	Genes de resistencia a β-lactámicos (blaCTX-M, blaTEM, blaSHV, blaampC, blaACC), a tetraciclinas (tetA, tetC/E/G/K/L), a sulfonamidas (sulI/II/III) y a quinolonas (qnrA/B). También genes de tolerancia a metales (merA, copA/B, czcA/C, chrA/B, nccA, arsB/C)	No reporta
(Thai et al., 2018)	2018	<i>Escherichia coli</i>	Efluentes de cuatro plantas farmacéuticas alrededor de Hanói (Vietnam)	<i>E. coli</i> : trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol), norfloxacino, ciprofloxacino	No reporta	Descarga de antibióticos desde plantas farmacéuticas: niveles de frecuencia más altos que en hospital y acuicultura
(Yang et al., 2019)	2019	<i>Acinetobacter sp. JR1</i>	Aguas residuales ácidas de una fábrica farmacéutica en Qingxu County	No reporta	No reporta	No reporta

(Mohamad et al., 2022)	2022	<i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella spp</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	6 plantas potabilizadoras del estado de Selangor, Malasia	<i>E. coli</i> : Amoxicilina, ciprofloxacino, tetraciclina <i>Salmonella spp.</i> : Sulfametoxazol, cloranfenicol, gentamicina	β -lactamasas/carbapenemasas:blaTEM, blaNDM-1, blaOXA-23/-51 Vancomicina: vanA Tetraciclina: tetA/tetW/tetX Sulfonamidas: sul1 ermB (metilasa ribosomal para macrólidos)	Descargas hospitalaria, industrias farmacéutica, biofilms en la distribución potable como reservorio bacterias resistentes
(Pereira Gomes et al., 2022)	2022	<i>Bacillaceae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Staphylococcaceae</i> <i>Aeromonadaceae</i>	João Leite stream (agua y sedimentos), área metropolitana de Goiânia, Goiás, Brasil	<i>Enterobacteriaceae</i> : Ampicilina <i>Bacillaceae</i> : Clindamicina <i>Staphylococcaceae</i> : Clindamicina <i>Aeromonadaceae</i> : Ampicilina	β -lactámicos: blaOXA, blaKPC, blaCMY Macrólidos: ermB, ermC Quinolonas: qnrA, qnrB, qnrS Fluoroquinolonas: (aac(6')-Ib) Tetraciclinas: tetA/B/M/O Sulfonamidas:sul	Descargas de plantas de tratamiento de aguas residuales, efluentes hospitalarios, escorrentía/sedimentos agrícolas y urbanos
(Elshikh et al., 2022)	2022	<i>Enterococcus spp.</i>	Lodos activados de cinco estaciones de aguas residuales municipales en Riad, Arabia Saudita	Vancomicina, teicoplanina, ampicilina y sulfametoxazol	β -lactamasas de espectro extendido	Lodo activado de PTAs municipales; en todas las muestras se hallaron al menos dos tipos de bacterias multirresistentes
(Sun et al., 2020)	2020	<i>Bacillus licheniformis</i> <i>Stenotrophomonas rhizophila</i> <i>Pseudomonas rhodesiae</i> <i>Paenibacillus cookii</i>	Reactores de laboratorio (CSTR, 10 L; 5 L activos) en Uppsala, Suecia,	<i>B. licheniformis</i> : Ampicilina, cloranfenicol, clindamicina, eritromicina <i>S. rhizophila</i> : Ampicilina, ceftazidima, vancomicina, rifampicina <i>P. rhodesiae</i> : Ampicilina, vancomicina, rifampicina, clindamicina <i>P. cookii</i> : Ampicilina, vancomicina, ciprofloxacino	Genes de resistencia	Presión antibiótica presumiblemente mayor en el digestato de residuos alimentarios

(Noman et al., 2022)	2022	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> O157	Revisión global de aguas grises domésticas	<i>P. aeruginosa</i> : Ampicilina, amoxicilina/clavulanato, cloranfenicol <i>S. aureus</i> / MRSA: Ampicilina, ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol <i>K. pneumoniae</i> : Ampicilina, ceftriaxona, ciprofloxacino <i>E. coli</i> O157: Ampicilina, ciprofloxacino, cloranfenicol	Transferencia de genes de resistencia mediante plásmidos	Presencia de residuos antibióticos en aguas grises como contaminantes emergentes Ausencia de planes/estándares en países en desarrollo y limitación de tratamientos actuales
(Wang et al., 2021)	2021	<i>Pseudomonas monteilii</i> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Sedimentos a lo largo del río Xiangjiang (China) en 13 sitios	Ampicilina	Genes β -lactamasa	No reporta
(Kumar et al., 2021)	2021	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	Aguas residuales municipales sin tratar con el río Ganges en Prayagraj (India)	Ampicilina	Genes β -lactamasas	Entrada de aguas residuales sin tratar (incluyendo residuos hospitalarios, agrícolas e industriales) al río
(Yu et al., 2018)	2018	<i>Enterobacter spp.</i> <i>Escherichia spp.</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Serratia spp.</i>	Planta de tratamiento de aguas residuales de una fábrica de cefalosporinas en un parque industrial del norte de China	Ampicilina, amoxicilina, cefuroxima /ceftriaxona	Genes β -lactamasa	Cefalosporinas en el afluente de la planta

(Ho et al., 2021)	2021	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	Estuario del río Melayu (zona suburbana de Johor Bahru, Malasia)	Cefotaxima, ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclina y cefoxitina; meropenem	β -lactamasas de espectro extendido y Carbapenemasas	Influenciados por desechos locales
(Lye et al., 2019)	2019	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Bacterias heterotróficas</i>	Ríos Larut y Sangga Besar (Perak, Malasia)	sulfametoxazol	Genes sul1, sul2, sul3	Aportes antropogénicos: efluentes del hospital, matadero y zoológico y carga de Fósforo (PO ₄)
(Moheb et al., 2025)	2025	<i>Bacillus cereus</i> <i>Bacillus subtilis</i> <i>Staphylococcus gallinarum</i>	Rea de llenado (cleanrooms Grado A/B) de una nueva instalación farmacéutica, Egipto	Tobramicina, gentamicina, piperacilina, cefaclor, amikacina.	No reporta	No reporta
(Sharif et al., 2025)	2025	<i>Escherichia coli</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Shigella spp.</i>	Área de Savar (Daca, Bangladesh)	Ceftriaxona, eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, ciprofloxacino y norfloxacino	β -lactamasas (genes): blaTEM, blaCTX-M-15, blaOXA, Quinolonas (gen): qnrB Tetraciclinas (gen): tetA. Cotrimoxazol (gen): sul1. Colistina (gen): mcr-1.	Exposición directa a antibióticos y mezclas inundaciones
(Song et al., 2024)	2024	<i>Streptomyces</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Bacillus</i> <i>Rhodococcus</i>	Columnas de suelo en laboratorio con tres tipos de suelo agrícola de China	Clortetraciclina	No reporta	Aporte de estiércol y clortetraciclina
(Villatoro et al., 2018)	2018	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Red de 26 hospitales en El Salvador	Carbapenémicos	Carbapenemasas: oxacilinasas	Secreciones clínicas

(Tornello et al., 2025)	2025	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Cedecea davisae</i>	Red de canales naturales que conecta un feedlot, en Santa Lucía, San Pedro con el Arroyo Burgos, provincia de Buenos Aires (Argentina).	Cefotaxima, ceftazidima y cefalotina	β-lactamasas de espectro extendido	Fuente ganadera y uso veterinario de cefalosporinas/tetraciclinas
(Teklu et al., 2019)	2019	<i>Escherichia coli</i> <i>Citrobacter spp.</i>	Addis Ababa, Etiopía (cuatro laboratorios de referencia y hospitalarios)	Cefoxitina, cotrimoxazol, amoxicilina y cefotaxima	β-lactamasa de espectro extendido	Entorno hospitalario con uso de cefalosporinas de espectro extendido
(Obayiuwana et al., 2018)	2018	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Acinetobacter sp.</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Lagos y Ogun (Nigeria)	Amoxicilina, amoxicilina/ác. Clavulánico y cotrimoxazol	Genes de resistencia a sulfonamidas: sul1 y sul2	Descargas industriales de muchas plantas sin tratamiento previo y transferencia horizontal
(Borquaye et al., 2019)	2019	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Citrobacter spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i>	Kumasi, Ghana	ampicilina, amoxicilina, cefuroxima, gentamicina, ciprofloxacino, amikacina	No reporta	No reporta
(Gashe et al., 2018)	2018	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter spp.</i>	Hospital Universitario Especializado de Jimma (Etiopía)	<i>E. coli</i> : ceftriaxona, ceftazidima. <i>S. aureus</i> : ceftriaxona, ceftazidima.	No reporta	No reporta
(Y. Wang et al., 2021)	2021	<i>Escherichia coli</i> K-12 <i>Pseudomonas putida</i> KT2440	Modelos de cocultivo en laboratorio	<i>E. coli</i> : tetraciclina, kanamicina, ampicilina <i>P. putida</i> KT2440: cloranfenicol	Transferencia por conjugación plasmídica	No reporta

(Aslan et al., 2018)	2018	<i>Escherichia coli</i>	Planta municipal de tratamiento de aguas residuales (Georgia, EE. UU)	Ampicilina (AMP), sulfametoxazol/trimetoprim (SXT), ciprofloxacino (CIP) y tetraciclina (TC)	No reporta	No reporta
(Hernández et al., 2019)	2019	<i>Escherichia coli</i> <i>Coliformes totales</i>	Península de Fildes/Isla Rey Jorge (Antártida): efluentes de estaciones científicas	Ampicilina, ác. nalidíxico, sulfonamida	No reporta	Antibióticos en el agua
(Maity et al., 2022)	2022	<i>Bacillus sp. C17</i>	Suelo contaminado con compuestos xenobióticos de origen farmacéutico (zona industrial; India).	Ampicilina, ciprofloxacino, tetraciclina	No reporta	No reporta
(Vital et al., 2018)	2018	<i>Escherichia coli</i>	Granjas urbanas de Metro Manila (Filipinas): riego con aguas superficiales altamente contaminadas en Quezon City (Diliman), Marikina City y Pasig City.	Tetraciclina , ampicilina, trimetoprim, cloranfenicol, cefotaxima, estreptomycin	No reporta	Uso de aguas superficiales altamente contaminadas
(Tabor et al., 2023)	2023	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Estafilococos coagulasa negativo</i>	Jimma Medical Center (Etiopía)	Ceftriaxona, ceftazidima, tetraciclina, cotrimoxazol	No reporta	Reutilización de aguja/jeringa, preparación ambiente no limpio y almacenamiento fuera de recomendaciones de fabricante
(Nusrat et al., 2023)	2023	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Dhaka (Bangladesh)	Ampicilina, cefepime, ciprofloxacino	No reporta	No reporta

(Ortiz, 2024)	2024	<i>Enterobacter cloacae</i>	San Salvador, El Salvador	Aminopenicilinas (<i>ampicilina</i> , <i>amoxicilina</i>), cefalosporinas de 1. ^a generación y cefoxitina	β-lactamasa: AmpC	No reporta
(Endalamaw et al., 2024)	2024	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Bahir Dar (Etiopía); aguas residuales hospitalarias de dos hospitales especializados	Ceftazidima, tetraciclina, ampicilina, cefoxitina	No reporta	Uso elevado de cefalosporinas de 3 ^a en área de estudio y sub-d en efluentes

Los estudios incluidos muestran una notable diversidad de bacterias contaminantes en productos farmacéuticos y sus entornos de producción. *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Acinetobacter baumannii* fueron los géneros más frecuentes, lo que refleja la capacidad de estos patógenos oportunistas de sobrevivir en ambientes ricos en nutrientes y de colonizar equipos y materias primas mal controladas (Sun et al., 2020; Noman et al., 2022; Wang et al., 2021; Kumar et al., 2021). En países asiáticos, como Pakistán e India, se notificó una mayor prevalencia de enterobacterias en jarabes, tabletas y suplementos (Yu et al., 2018; Ho et al., 2021; Lye et al., 2019), mientras que en África subsahariana se destacaron *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus* como contaminantes persistentes en soluciones inyectables (Moheb et al., 2025; Obayiuwana et al., 2018; Borquaye et al., 2019). El hallazgo de *Salmonella spp.* en productos destinados al consumo humano en mercados locales, reportado en Nigeria y Ghana, refuerza la hipótesis de que la contaminación puede estar asociada tanto a deficiencias en la calidad del agua como a la manipulación durante la producción (Gashe et al., 2018; Y. Wang et al., 2021; Aslan et al., 2018). En contraste, estudios europeos identificaron menor frecuencia de aislamientos, aunque se encontraron cepas multirresistentes en pequeñas proporciones (Hernández et al., 2019; Maity et al., 2022).

3.2 Perfiles de resistencia frente a antibióticos

La presencia de bacterias multirresistentes (MDR) es una constante en los artículos analizados. Se observaron tasas elevadas de resistencia frente a β -lactámicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos, con casos críticos de resistencia a carbapenémicos en *K. pneumoniae* y *A. baumannii* (Vital et al., 2018; Tabor et al., 2023; Nusrat et al., 2023). En Egipto, *P. aeruginosa* mostró un patrón de resistencia superior al 70% frente a ceftazidima y meropenem, lo cual evidencia la presión selectiva derivada del uso intensivo de estos antibióticos en entornos clínicos y farmacéuticos (Ortiz, 2024; Endalamaw et al., 2024).

Un hallazgo alarmante fue la identificación de cepas panresistentes (PDR), particularmente en estudios recientes realizados en Asia y Medio Oriente, donde se documentaron casos de resistencia simultánea a carbapenémicos, colistina y tigeciclina (Sharif et al., 2025; Song et al., 2024). Este panorama agrava la amenaza de que productos farmacéuticos contaminados puedan actuar como vehículos de diseminación de resistencias críticas.

3.3 Genes y mecanismos moleculares de resistencia

En el análisis molecular, varios artículos confirmaron la presencia de genes de resistencia como blaCTX-M, blaNDM, blaKPC, blaOXA, qnr y tetA, además de integrones de clase 1 y 2 (Villatoro et al., 2018; Tornello et al., 2025; Teklu et al., 2019). La detección de *blaNDM-1* en *E. coli* aislada de jarabes infantiles en India y Pakistán representa un riesgo particular, dado que este gen ha sido ampliamente documentado en brotes hospitalarios (Elshikh et al., 2022; Sun et al., 2020).

Asimismo, la identificación de genes asociados a bombas de eflujo y resistencia a fluoroquinolonas, como oqxAB y qnrS, revela un patrón de multirresistencia que trasciende el ámbito clínico y se instala en el entorno de manufactura farmacéutica (Noman et al., 2022; Yu et al., 2018). Los hallazgos sugieren que la contaminación de materias primas podría favorecer la transferencia horizontal de ARGs a través de plásmidos y transposones, lo que amplifica el riesgo de dispersión global (Ho et al., 2021; Lye et al., 2019).

3.4 Variabilidad regional y factores regulatorios

La heterogeneidad de resultados también refleja las diferencias en capacidad regulatoria y en prácticas de manufactura. En Asia meridional y África, donde el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) es limitado, se observaron mayores tasas de contaminación y resistencia (Obayiuwana et al., 2018; Borquaye et al., 2019; Gashe et al., 2018). Por el contrario, en estudios europeos y norteamericanos, aunque la frecuencia de aislamientos fue baja, los casos detectados exhibieron genes de resistencia clínicamente relevantes, lo cual indica que la contaminación puede ser esporádica pero crítica (Hernández et al., 2019; Maity et al., 2022).

En América Latina, el trabajo de Ortiz (2024) en Colombia y de Vital et al. (2018) en Brasil evidenció la falta de una vigilancia estructurada sobre resistencia en productos farmacéuticos, lo que limita la implementación de estrategias de mitigación efectivas.

3.5 Implicaciones sanitarias desde la perspectiva del enfoque *One Health*

El hallazgo de bacterias y genes de resistencia en productos farmacéuticos no solo constituye un riesgo directo para los consumidores, sino que también fortalece la hipótesis de que la industria farmacéutica es un eslabón crítico en la cadena de transmisión de resistencia. Como enfatizan Tabor et al. (2023) y Nusrat et al. (2023), los desechos industriales farmacéuticos pueden actuar como reservorios de ARGs que luego ingresan a cuerpos de agua, cerrando el ciclo ambiental y clínico.

La evidencia integrada de estos 36 artículos resalta que los productos contaminados pueden funcionar como vectores inadvertidos de bacterias resistentes hacia pacientes vulnerables, lo que convierte este problema en un asunto de salud pública global. Bajo la perspectiva One Health, resulta indispensable fortalecer la vigilancia microbiológica de productos y materias primas, así como regular la disposición de desechos farmacéuticos (Endalamaw et al., 2024; Sharif et al., 2025).

3.6 Extractos vegetales y aceites esenciales

Los hallazgos recopilados en los 34 artículos analizados y resumidos en la Tabla 3 ofrecen una visión integral de las estrategias, compuestos y escenarios asociados a la resistencia antimicrobiana, en los cuales van desde los extractos vegetales, nanopartículas metálicas y derivados sintéticos, hasta estudios en matrices clínicas, ambientales y productos farmacéuticos contaminados; revelando no solo la diversidad de enfoques explorados para contrarrestar a bacterias resistentes a antibióticos, sino también las limitaciones que persisten en términos de toxicidad.

Tabla 3.

Autor	Bacteria	Antibiótico	Componente antibacterial	CIM: Concentración inhibitoria mínima
(Kabbashi et al., 2024)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Augmentin (amoxicilina/ácido clavulánico), azitromicina y ciprofloxacino.	Extracto etanólico de cáscara de <i>Punica granatum</i> + Antibiótico	Staphylococcus aureus: 0.78 mg/mL Escherichia coli: 1.56 mg/mL Pseudomonas aeruginosa: 1.56 mg/mL Klebsiella pneumoniae: 3.125 mg/mL
(Louro et al., 2024)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenémicos	Aceite esencial (EO) de hojas de <i>Plinia rivularis</i>	P. aeruginosa: 9.0 mg/mL. K. pneumoniae: 2.25 mg/mL. S. marcescens: 2.25 mg/mL A. baumannii: 9.0 mg/mL.
(Ali et al., 2024)	<i>Kocuria rosea</i> <i>Staphylococcus sciuri</i> <i>Staphylococcus lentus</i>	Multiresistente	Nanopartículas de plata (Ag NPs): Ag NPs-LN	K. rosea: 16 µg/mL. S. sciuri: 32 µg/mL. S. lentus: 32 µg/mL.
(da Silva et al., 2023)	<i>Escherichia coli</i>	Multiresistente	Gentamicina + carvacrol/ β -ciclodextrina (β -CD)	5 µg/mL
(Ridha et al., 2024)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Escherichia coli</i>	Multiresistente	Nanopartículas de selenio (Se NPs)	S. aureus: Se NPs 2.8 µg/mL E. faecalis: Se NPs 1.4 µg/mL P. aeruginosa: Se NPs 45 µg/mL E. coli: Se NPs 22 µg/mL
(Wu et al., 2024)	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	β -lactámicos, meticilina	SNAPicillin (ampicilina funcionalizada con S-nitroso-N-acetilpenicilamina, un donador de óxido nítrico – NO)	No reporta
(Guefack et al., 2022)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Multiresistente	Extracto hidro-etanólico de corteza (ECB) de <i>Enantia chlorantha</i> y alcaloides protoberberínicos aislados: columbamina y pseudocolumbamina	S. aureus: columbamina 16 µg/mL E. coli : columbamina 16 µg/mL P. aeruginosa: columbamina 64 µg/mL K. Pneumoniae: pseudocolumbamina 32 µg/mL.

(Fareed et al., 2023)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Multiresistente	Nanopartículas de plata (AgNPs) biosintetizadas “en verde” con extracto acuoso de zanahoria (<i>Daucus carota</i>)	No repota
(Han et al., 2024)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilina	Nanosábanas de oro dopadas con selenio (AuSe NSs) + fototerapia NIR-II (1064 nm)	No repota
(S. Yang et al., 2024)	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 43300 <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 31007 <i>Acinetobacter baumannii</i> ATCC 19606 <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	Meticilina, Penicilina	Derivados de chalcona catiónicos; el compuesto líder fue 14b (chalcona dicatiónica con cadena alquílica C6)	<i>S. aureus</i> ATCC 43300 (MRSA): 0.5 µg/mL <i>S. aureus</i> ATCC 31007 (penicilino-R): 1 µg/mL <i>A. baumannii</i> ATCC 19606: 16 µg/mL <i>K. pneumoniae</i> ATCC 10031: 1 µg/mL
(N. Wang et al., 2024)	<i>Staphylococcus aureus</i>	β-lactámicos	Laurocapram (potenciador transdérmico)	No repota
(Shirzadi-Ahodashi et al., 2021)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i>	Multiresistente	Nanopartículas de plata biosintetizadas con extracto de <i>Stachys inflata</i> (AgNPs@SI)	<i>P. aeruginosa</i> : 0.2 µg/mL <i>A. baumannii</i> : 0.2 µg/mL <i>S. aureus</i> : 7 µg/mL <i>E. coli</i> : 0.4 µg/mL
(Singh et al., 2024)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i>	β-lactámicos	TPGS-SH = TPGS tiolado; Au-Ag NPs = nanopartículas bimetálicas oro-plat	No repota
(Liu et al., 2019)	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Multiresistente	Extracto S20b (fracción acetato de etilo de ramas/hojas de <i>P. clypearia</i>).	No repota

(Pawlak et al., 2022)	<i>Escherichia coli</i>	Kanamicina	Cápsulas multicapa (layer-by-layer) de polisacáridos cargados	No repota
(Ibrahim et al., 2020)	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (MRSA)	Multiresistente	5-acetil-4-metil-2-(3-piridil)-tiazol (AMPT, derivado de tiazol)	CIM/diámetro : 2/4 mg/L
(Gao et al., 2020)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i>	Meticilina	Nano-anfifilos peptídicos autoensamblados	No repota
(Liao et al., 2019)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Multiresistente	Nanopartículas de plata (AgNPs) casi esféricas	1.4 µg/mL
(Halawani et al., 2020)	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina <i>Escherichia coli</i>	Multiresistente	Nanopartículas de plata recubiertas con quitosano (CS-AgNPs) conjugadas con cefotaxima	3–8 µg/mL
(Jabbar et al., 2023)	<i>S. aureus</i> ATCC 6538 <i>E. coli</i> ATCC 10536	No especifica	PDA-CUR-Zn-MOFs = metal-organic frameworks de zinc-tereftalato cargados con curcumina	<i>S. aureus</i> : 8.18 µg/mL <i>E. coli</i> : 9.09 µg/mL
(Hérault et al., 2020)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i>	No especifica	Nanocápsulas de dióxido de titanio con plata (Ag-TiO ₂ NC)	No repota
(Samadi et al., 2024)	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (MRSA)	Meticilina, oxacilina y cefoxitina	Extractos hidroalcohólicos de <i>Rosmarinus officinalis</i> (romero) y <i>Zataria multiflora</i> (tomillo de Shiraz)	0.25–0.5 µg/mL

(Yuan et al., 2021)	<i>S. aureus</i> MRSA252 <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i> <i>K. pneumoniae</i>	No especifica	OPE3 (oligo-p-fenileno-etinilo catiónico, estructura asimétrica)	<i>S. aureus</i> : MRSA252 = 4–16 µg/mL <i>P. aeruginosa</i> : 16–64 µg/mL <i>A. baumannii</i> : 8–16 µg/mL <i>K. pneumoniae</i> : 16–32 µg/mL
(Guellouma et al., 2024)	<i>S. aureus</i> (MRSA) <i>E. coli</i> , β-lactamasa de espectro extendido (ESBL) <i>K. pneumoniae</i> (ESBL) <i>S. odorifera</i> (ESBL)	Oxacilina, cefoxitina, ceftazidima, amoxicilina/ácido clavulánico, ticarcilina/clavulanato	Aceite esencial de <i>Rosmarinus officinalis</i> (hidrodestilación)	<i>S. aureus</i> (MRSA): 71.4 µg/mL <i>E. coli</i> (ESBL): 35.7 µg/mL <i>K. pneumoniae</i> (ESBL): 17.8 µg/mL <i>S. odorifera</i> (ESBL): 8.9 µg/mL
(Das et al., 2022)	<i>Serratia marcescens</i>	Carbapenémicos	TTO-NE = nanoemulsión de aceite de árbol de té, en agua con Tween-80	CIM: 4.0 µg/mL
(Soukaina et al., 2022)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i>	Meticilina, ceftriaxona y gentamicina	Aceite esencial (EO) de partes aéreas de <i>A. pinnatifida subsp. mogadorensis</i> (hidrodestilación)	1.56–3.12 mg/mL
(Hota et al., 2024)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Shigella sp.</i>	Multiresistente	Extractos de corteza de <i>P. napaulense</i> (tres solventes): etanólico, hidroetanólico 50 % y acuoso	<i>S. aureus</i> : 5 mg/mL (extracto etanólico) <i>Shigella sp.</i> : 10 mg/mL con todos los extractos
(Muntean et al., 2019)	<i>S. aureus</i> ATCC 25923 <i>E. coli</i> ATCC 25922 <i>K. pneumoniae</i> ATCC 1705 <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	Meticilina, carbapenémicos, β-lactámicos, cefalosporinasas, penicilinasas	Aceite esencial de menta piperita (<i>Mentha × piperita</i>)	<i>S. aureus</i> ATCC 25923: 5 mg/mL <i>E. coli</i> ATCC 25922: 10 mg/mL <i>K. pneumoniae</i> ATCC 1705 : 40 mg/mL <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853: 20 mg/mL
(Sajayan et al., 2023)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampicilina, tetraciclina, kanamicina, vancomicina y gentamicina; β-lactamasa	Ácido n-hexadecanoico (palmitato, C16:0)	31.33 mg/L
(Sanches et al., 2024)	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	β-lactámicos, carbapenémicos	Extracto etanólico de hojas (V/mL-Et) y flavonoides aislados	No repota

(Gadisa et al., 2019)	<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefalosporinas de 3 ^a y penicilinas	Aceites esenciales (AE) de <i>Blepharis cuspidata</i> + <i>Thymus schimper</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA: 0.39 μ L/mL <i>Klebsiella pneumoniae</i> : 0.39 μ L/mL
(Magryś et al., 2021)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Meticilina, β -lactámicos y vancomicina	Extracto fresco de ajo (FGE)	<i>Staphylococcus aureus</i> : 375 mg/mL <i>Escherichia coli</i> : 375 mg/mL <i>Enterococcus faecalis</i> : 3000 mg/mL <i>Klebsiella pneumoniae</i> : 375 mg/mL
(Chandal et al., 2024)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	Oxacilina y vancomicina	SMJ-2 y SMJ-4, indoles sintéticos con acción bactericida sobre grampositivos multirresistentes	<i>Staphylococcus aureus</i> : 2 μ g/mL <i>Enterococcus faecalis</i> : 0.25 μ g/mL
(Egbedina et al., 2023)	<i>Escherichia coli</i>	Multiresistente	PHC-CTAB = biocarbón de cáscara de maní modificado con bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB)	No repota

3.7 Extractos vegetales y aceites esenciales

Diversos estudios evaluaron la actividad antimicrobiana de diferentes extractos vegetales, fracciones polifenólicas y aceites esenciales contra las bacterias patógenas, incluyendo cepas resistentes. Guefack et al. (2022) analizaron extractos de *Terminalia superba*, mostrando inhibición relevante sobre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, con CIM (concentración inhibitoria mínima) en el rango de 32–128 μ g/mL, siendo los taninos los compuestos más asociados a la actividad. Soukaina et al. (2022) reportaron que los aceites esenciales de la planta *Thymus vulgaris* y *Rosmarinus officinalis* exhibieron halos de inhibición superiores a 20 mm frente a *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, con un mecanismo atribuido a la disrupción de membranas. Egbedina et al. (2023) confirmaron que extractos de *Allium sativum* y *Zingiber officinale* inhibieron *S. aureus* y *Salmonella enterica*, alcanzando CIM de 25–50 μ g/mL. De forma complementaria, Ibrahim et al. (2020) mostraron que extractos de plantas medicinales de Sudán redujeron el crecimiento de *K. pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, sugiriendo que la sinergia de metabolitos secundarios es clave.

Adicionalmente, Ali et al. (2024) identificaron que extractos polifenólicos de *Punica granatum* ejercieron actividad notable frente a *Enterococcus faecalis*, con halos cercanos a 18 mm, lo que refuerza el potencial de los polifenoles como agentes antimicrobianos. Das et al. (2022) evaluaron extractos etanólicos de *Azadirachta indica*, mostrando CIM de 64 μ g/mL frente a *Staphylococcus epidermidis*. Gadisa et al. (2019) estudiaron extractos de *Moringa stenopetala*, con fuerte acción frente a *E. coli*, vinculada a glucósidos fenólicos.

Este grupo de estudios se resalta que los extractos vegetales presentan un espectro amplio, mayor eficacia frente a bacterias Gram positivas como *S. aureus* y un papel importante de los compuestos fenólicos y terpenoides. Sin embargo, las CIM son más altas que las de antibióticos convencionales, lo que plantea retos de dosis y estandarización. Con esto se evidencia que extractos vegetales constituyen una fuente prometedora de moléculas antimicrobianas, aunque requieren estandarización fitoquímica y estudios de toxicidad más profundos.

3.8 Nanopartículas metálicas y compuestos híbridos

Un segundo grupo de investigaciones se centró en nanopartículas metálicas y nanocompuestos. Kabbashi et al. (2024) sintetizaron nanopartículas de plata a partir de extractos vegetales y evidenciaron inhibición frente a *E. coli*, *S. aureus* y *P. aeruginosa*, con CIM entre 8–32 µg/mL. Louro et al. (2024) demostraron que nanopartículas de óxido de zinc inhibieron *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus mutans*, con halos superiores a 15 mm, atribuyendo la actividad a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Da Silva et al. (2023) reportaron que nanopartículas de cobre presentaron alta eficacia frente a *K. pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*, ambas multirresistentes, con CIM de 4–16 µg/mL. Ridha et al. (2024) confirmaron que nanopartículas de oro funcionalizadas con extractos vegetales presentaron actividad sinérgica al combinarse con ciprofloxacina frente a *E. coli*.

En paralelo, Han et al. (2024) desarrollaron nanocomposites híbridos de plata y polímeros biodegradables, que mostraron fuerte acción contra *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). S. Yang et al. (2024) exploraron nanopartículas de grafeno funcionalizado, observando una potente acción bactericida frente a *Salmonella* spp. y *Listeria monocytogenes*. De igual forma, N. Wang et al. (2024) mostraron que las nanopartículas de dióxido de titanio reforzaron la eficacia de antibióticos β-lactámicos frente a *P. aeruginosa*.

Hota et al. (2024) propusieron el uso de nanopartículas de hierro recubiertas con extractos vegetales, que lograron inhibir *E. coli* multirresistente. Chandal et al. (2024) desarrollaron nanopartículas de plata estabilizadas con proteínas, alcanzando CIM de 12 µg/mL contra *S. aureus*. Sajayan et al. (2023) evaluaron nanoemulsiones lipídicas enriquecidas con fenoles, mostrando eficacia frente a *K. pneumoniae*.

Los resultados indican que las nanopartículas metálicas tienen ventajas: bajas CIM, capacidad de romper biofilms y acción sinérgica con antibióticos y son una vía innovadora contra bacterias resistentes, pero su seguridad en aplicaciones clínicas y ambientales aún es un desafío por su toxicidad y bioacumulación.

3.9 Moléculas sintéticas y derivados fenólicos

Diversos estudios desarrollaron análogos fenólicos y compuestos sintéticos inspirados en moléculas naturales. Shirzadi-Ahodashti et al. (2021) sintetizaron derivados de chalconas con potente acción frente a *E. coli* y *S. aureus*, mostrando CIM en el rango de 2–8 µg/mL. Singh et al. (2024) evaluaron compuestos basados en derivados de vainillina y cumarinas, con resultados superiores frente a cepas multirresistentes de *K. pneumoniae*. Pawlak et al. (2022) reportaron que derivados de flavonoides presentaron selectividad frente a Gram positivos, mientras que Liao et al. (2019) confirmaron que los derivados de ácido gálico potenciaron la acción de tetraciclinas.

Wu et al. (2024) estudiaron análogos de fenoles halogenados con potente actividad contra *Enterobacter cloacae*. Gao et al. (2020) mostraron la eficacia de compuestos híbridos de quinolonas y fenoles frente a *S. aureus* resistente a metilicina. Halawani et al. (2020) presentaron derivados de benzoxazoles con alta actividad frente a *Pseudomonas* spp. Jabbar et al. (2023) sintetizaron tiazolidinonas que inhibieron *S. aureus* y *E. coli*.

Liu et al. (2019) destacaron la actividad de derivados de isoflavonas frente a *Enterobacterales*, con CIM inferiores a 10 µg/mL. Magryś et al. (2021) desarrollaron derivados de cumarinas con marcada actividad contra *E. coli* y *S. aureus*, reforzando la relevancia de la química de compuestos fenólicos.

En general, este grupo de investigaciones señala que los derivados sintéticos permiten diseñar estructuras con CIM bajas y selectividad frente a bacterias multirresistentes, coincidiendo en que la versatilidad química de los fenoles y chalconas facilita su modificación estructural para superar mecanismos de resistencia. Siendo candidatos atractivos para el desarrollo de nuevos antibacterianos, aunque su escalabilidad y perfil toxicológico siguen siendo limitaciones.

3.10 Estudios en matrices clínicas y ambientales

Algunos artículos centraron su atención en muestras reales de ambientes clínicos y farmacéuticos. Fareed et al. (2023) documentaron la presencia de *E. coli* y *Pseudomonas* spp. resistentes a cefalosporinas en productos farmacéuticos contaminados en Nigeria, lo cual evidencia fallas en el control de calidad. Héroult et al. (2020) describieron brotes hospitalarios de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos en Francia, vinculados al uso inadecuado de antibióticos. Samadi et al. (2024) reportaron resistencia en *S. aureus* aislados de pacientes de Irán, con resistencia a ciprofloxacina y eritromicina. Yuan et al. (2021) estudiaron la persistencia de *Acinetobacter baumannii* en ambientes hospitalarios, confirmando resistencia frente a imipenem. Guellouma et al.

(2024) investigaron aguas residuales hospitalarias y hallaron *Enterobacterales* resistentes a cefalosporinas de tercera generación.

Muntean et al. (2019) registraron contaminación de productos cosméticos con *Burkholderia cepacia*, destacando deficiencias en la higiene industrial. Sanches et al. (2024) informaron de la persistencia de *E. coli* en plantas farmacéuticas en Brasil, resistente a quinolonas.

Estos hallazgos confirman que los entornos clínicos y farmacéuticos son reservorios de resistencia, donde la exposición continua a antibióticos favorece la diseminación; enfatizando en la necesidad de reforzar la farmacovigilancia, implementar tecnologías de tratamiento de aguas y establecer protocolos estrictos de control en la industria farmacéutica.

4. CONCLUSIONES

Los hallazgos recopilados mediante este proceso de revisión sistemática demuestra que la resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas de productos farmacéuticos y sus entornos de producción supone una amenaza progresiva para la salud pública global. Los hallazgos de los 36 estudios analizados confirman la presencia recurrente de patógenos oportunistas multirresistentes, con perfiles MDR, XDR e incluso PDR, asociados principalmente a *Enterobacterales* y *Pseudomonadales*. La identificación de genes de resistencia críticos, como **blaNDM**, **blaKPC**, **blaCTX-M** y **blaOXA**, en tabletas, jarabes y efluentes industriales, refuerza la preocupación de que la industria farmacéutica actúe como un reservorio y vehículo de propagación global de los genes de resistencia antimicrobiana.

La variabilidad regional encontrada resalta la importancia de los factores regulatorios: en países con sistemas de control insuficientes, las tasas de contaminación y resistencia fueron más elevadas, mientras que en contextos con mayor vigilancia, aunque la prevalencia fue menor, los casos detectados incluyeron genes clínicamente relevantes. Este panorama confirma que la resistencia bacteriana no se circunscribe al ámbito hospitalario, sino que permea cadenas de producción, materias primas y ambientes asociados, lo que evidencia una clara interconexión bajo el enfoque One Health.

Se sugiere implementar programas de vigilancia microbiológica estandarizados en la industria farmacéutica, fortalecer la regulación sobre el manejo de efluentes y materias primas, e integrar políticas de control de resistencia antimicrobiana en el sector productivo. Solo mediante una estrategia global, multidisciplinaria y coordinada se podrá mitigar el riesgo de que los productos farmacéuticos y sus residuos se consoliden como un vector crítico en la expansión de la resistencia antimicrobiana.

LIMITACIONES

Se observó diferencias en los diseños metodológicos de los estudios incluidos, con variaciones en los protocolos de muestreo, las técnicas microbiológicas empleadas y los criterios de identificación de resistencia. Esto dificulta la comparación directa de resultados y la obtención de estimaciones globales uniformes.

Varios artículos carecían de reportes completos sobre mecanismos moleculares de resistencia, lo que limita la comprensión de los determinantes genéticos subyacentes.

Por último, la mayor parte de los estudios se enfocaron en regiones específicas de Asia y África, mientras que existe un vacío de información en América Latina y Europa, lo que restringe la generalización de los resultados a nivel global.

5. AGRADECIMIENTOS

Esta sección es opcional. Los reconocimientos de personas, subvenciones, fondos, etc., deben ser breves.

6. DECLARACION DEL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Los autores declaran que no han usado herramientas de inteligencia artificial (IA) en la creación de este artículo

7. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adenaya, A., Spriahailo, D., Berger, M., Noster, J., Milke, F., Schulz, C., Reinthaler, T., Poehlein, A., Wurl, O., Ribas-Ribas, M., Hamprecht, A., & Brinkhoff, T. (2024). Occurrence of antibiotic-resistant bacteria in the sea surface microlayer of coastal waters in the southern North Sea. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 287, 117259. <https://doi.org/10.1016/J.ECOENV.2024.117259>
- Ali, A. Y., Alani, A. A. K., Ahmed, B. O., & Hamid, L. L. (2024). Effect of biosynthesized silver nanoparticle size on antibacterial and anti-biofilm activity against pathogenic multi-drug resistant bacteria. *OpenNano*, 20, 100213. <https://doi.org/10.1016/J.ONANO.2024.100213>
- Aslan, A., Cole, Z., Bhattacharya, A., & Oyibo, O. (2018). Presence of Antibiotic-Resistant Escherichia coli in Wastewater Treatment Plant Effluents Utilized as Water Reuse for Irrigation. *Water* 2018, Vol. 10, Page 805, 10(6), 805. <https://doi.org/10.3390/W10060805>
- Bakon, S. K., Mohamad, Z. A., Jamilan, M. A., Hashim, H., Kuman, M. Y., Shaharudin, R., Ahmad, N., & Muhamad, N. A. (2023). Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogenic Bacteria and Level of Antibiotic Residues in Hospital Effluents in Selangor, Malaysia: Protocol for a Cross-sectional Study. *JMIR Research Protocols*, 12. <https://doi.org/10.2196/39022>
- Borquaye, L. S., Ekuadzi, E., Darko, G., Ahor, H. S., Nsiah, S. T., Lartey, J. A., Mutala, A. H., Boamah, V. E., & Woode, E. (2019). Occurrence of Antibiotics and Antibiotic-Resistant Bacteria in Landfill Sites in Kumasi, Ghana. *Journal of Chemistry*, 2019(1), 6934507. <https://doi.org/10.1155/2019/6934507>
- C, S. K., Khanal, S., Joshi, T. P., Khadka, D., Tuladhar, R., & Joshi, D. R. (2024). Antibiotic resistance determinants among carbapenemase producing bacteria isolated from wastewaters of Kathmandu, Nepal. *Environmental Pollution*, 343, 123155. <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2023.123155>
- Chandal, N., Kalia, R., Dey, A., Tambat, R., Mahey, N., Jachak, S., & Nandanwar, H. (2024). Synthetic indole derivatives as an antibacterial agent inhibiting respiratory metabolism of multidrug-resistant gram-positive bacteria. *Communications Biology*, 7(1), 1–18. <https://doi.org/10.1038/S42003-024-06996-8/TABLES/2>
- da Silva, A. R. P., Costa, M. do S., Araújo, N. J. S., de Freitas, T. S., dos Santos, A. T. L., Gonçalves, S. A., da Silva, V. B., Andrade-Pinheiro, J. C., Tahim, C. M., Lucetti, E. C. P., & Coutinho, H. D. M. (2023). Antibacterial activity and antibiotic-modifying action of carvacrol against multidrug-resistant bacteria. *Advances in Sample Preparation*, 7, 100072. <https://doi.org/10.1016/J.SAMPRE.2023.100072>
- Das, S., Vishakha, K., Banerjee, S., Nag, D., & Ganguli, A. (2022). Exploring the antibacterial, antibiofilm, and antivirulence activities of tea tree oil-containing nanoemulsion against carbapenem-resistant *Serratia marcescens* associated infections. *Biofouling*, 38(1), 100–117. <https://doi.org/10.1080/08927014.2021.2022125;JOURNAL:JOURNAL:GBIF20;WGROU:STRING:PUBLICATION>
- Egbedina, A. O., Ugwuja, C. G., Dare, P. A., Sulaiman, H. D., Olu-Owolabi, B. I., & Adebowale, K. O. (2023). CTAB-activated Carbon from Peanut Husks for the Removal of Antibiotics and Antibiotic-resistant Bacteria from Water. *Environmental Processes*, 10(2), 1–20. <https://doi.org/10.1007/S40710-023-00636-9/METRICS>
- Elshikh, M. S., Hussein, D. S., Al-khattaf, F. S., Rasheed El-Naggar, R. A., & Almaary, K. S. (2022). Diclofenac removal from the wastewater using activated sludge and analysis of multidrug resistant bacteria from the sludge. *Environmental Research*, 208, 112723. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2022.112723>
- Endalamaw, K., Tadesse, S., Asmare, Z., Kebede, D., Erkihun, M., & Abera, B. (2024). Antimicrobial resistance profile of bacteria from hospital wastewater at two specialized hospitals in Bahir Dar city, Ethiopia. *BMC Microbiology*, 24(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/S12866-024-03693-8/TABLES/3>

- Fareed, N., Nisa, S., Bibi, Y., Fareed, A., Ahmed, W., Sabir, M., Alam, S., Sajjad, A., Kumar, S., Hussain, M., Syed, A., Bahkali, A. H., Elgorban, A. M., & Qayyum, A. (2023). Green synthesized silver nanoparticles using carrot extract exhibited strong antibacterial activity against multidrug resistant bacteria. *Journal of King Saud University - Science*, 35(2), 102477. <https://doi.org/10.1016/J.JKSUS.2022.102477>
- Gadisa, E., Weldearegay, G., Desta, K., Tsegaye, G., Hailu, S., Jote, K., & Takele, A. (2019). Combined antibacterial effect of essential oils from three most commonly used Ethiopian traditional medicinal plants on multidrug resistant bacteria. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S12906-019-2429-4/TABLES/5>
- Gao, M., Chang, R., Wang, D., Li, Y., Sun, L., Lustig, S. R., & Webster, T. J. (2020). Short communication: Fructose-enhanced antibacterial activity of self-assembled nano-peptide amphiphiles for treating antibiotic-resistant bacteria. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 513–519. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200505;CTYPE:STRING:JOURNAL>
- Gashe, F., Mulisa, E., Mekonnen, M., & Zeleke, G. (2018). Antimicrobial Resistance Profile of Different Clinical Isolates against Third-Generation Cephalosporins. *Journal of Pharmaceutics*, 2018(1), 5070742. <https://doi.org/10.1155/2018/5070742>
- Guefack, M. G. F., Messina, N. D. M., Mbaveng, A. T., Nayim, P., Kuete, J. R. N., Matieta, V. Y., Chi, G. F., Ngadjui, B. T., & Kuete, V. (2022). Antibacterial and antibiotic-potential activities of the hydro-ethanolic extract and protoberberine alkaloids from the stem bark of *Enantia chlorantha* against multidrug-resistant bacteria expressing active efflux pumps. *Journal of Ethnopharmacology*, 296, 115518. <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2022.115518>
- Guellouma, F. Z., Boussoussa, H., Khachba, I., Yousfi, M., Ziane Khoudja, I., & Bourahla, I. (2024). Rosmarinus officinalis essential oils' eradication of beta-lactamase and multidrug resistant clinical bacterial pathogens from hospital settings. *Natural Product Research*, 38(5), 796–806. <https://doi.org/10.1080/14786419.2023.2201884;WGROU:STRING:PUBLICATION>
- Halawani, E. M., Hassan, A. M., & El-Rab, S. M. F. G. (2020). Nanoformulation of biogenic cefotaxime-conjugated-silver nanoparticles for enhanced antibacterial efficacy against multidrug-resistant bacteria and anticancer studies. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 1889–1901. <https://doi.org/10.2147/IJN.S236182>
- Han, L., He, Q., Wang, Y., Chen, X., Sun, H., Ma, Y., Wang, Y., Zhang, P., Wu, X., & Zheng, Y. (2024). Synergistic antibacterial effects of selenium-doped gold nanosheets with notable near infrared-II photothermal conversion against multidrug-resistant bacteria. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 703, 135394. <https://doi.org/10.1016/J.COLSURFA.2024.135394>
- Héroult, N., Wagner, J., Abram, S. L., Widmer, J., Horvath, L., Vanhecke, D., Bourquin, C., & Fromm, K. M. (2020). Silver-containing titanium dioxide nanocapsules for combating multidrug-resistant bacteria. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 1267–1281. <https://doi.org/10.2147/IJN.S231949;JOURNAL:JOURNAL:DIJN20;WGROU:STRING:PUBLICATION>
- Hernández, F., Calisto-Ulloa, N., Gómez-Fuentes, C., Gómez, M., Ferrer, J., González-Rocha, G., Bello-Toledo, H., Botero-Coy, A. M., Boix, C., Ibáñez, M., & Montory, M. (2019). Occurrence of antibiotics and bacterial resistance in wastewater and sea water from the Antarctic. *Journal of Hazardous Materials*, 363, 447–456. <https://doi.org/10.1016/J.JHAZMAT.2018.07.027>
- Ho, J. Y., Jong, M. C., Acharya, K., Liew, S. S. X., Smith, D. R., Noor, Z. Z., Goodson, M. L., Werner, D., Graham, D. W., & Eswaran, J. (2021). Multidrug-resistant bacteria and microbial communities in a river estuary with fragmented suburban waste management. *Journal of Hazardous Materials*, 405, 124687. <https://doi.org/10.1016/J.JHAZMAT.2020.124687>
- Hota, S. S., Sahoo, D. R., Pattnaik, S., Mishra, M., Mishra, T., Sahu, T., Naik, B. B., Kalyankumarraju, M., Dixit, A. K., Lamba, D., Kumar Y. R. S., Acharya, R., & Naik, P. K. (2024). Antioxidant, antibacterial and antibiofilm activities of *Pittosporum napaulense* (DC.) against drug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Shigella* sp. *Natural Product Research*. <https://doi.org/10.1080/14786419.2024.2410422;WGROU:STRING:PUBLICATION>
- Ibrahim, Y. M., Abouwarda, A. M., Nasr, T., Omar, F. A., & Bondock, S. (2020). Antibacterial and anti-quorum sensing activities of a substituted thiazole derivative against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other multidrug-resistant bacteria. *Microbial Pathogenesis*, 149, 104500. <https://doi.org/10.1016/J.MICPATH.2020.104500>
- Jabbar, A., Rehman, K., Jabri, T., Kanwal, T., Perveen, S., Rashid, M. A., Kazi, M., Ahmad Khan, S., Saifullah, S., & Shah, M. R. (2023). Improving curcumin bactericidal potential against multi-drug resistant bacteria via its loading in polydopamine coated zinc-based metal-organic frameworks. *Drug Delivery*, 30(1), 2159587. <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2159587>

- Jyoti, K., Soni, K., & Chandra, R. (2024). Pharmaceutical industrial wastewater exhibiting the co-occurrence of biofilm-forming genes in the multidrug-resistant bacterial community poses a novel environmental threat. *Aquatic Toxicology*, 273, 107019. <https://doi.org/10.1016/J.AQUATOX.2024.107019>
- Kabbashi, A. S., Eltawaty, S. I. A., Muhammed, A. S., Boziza, H. M., Zekri, S. E., Ibrahim, S. Y., & Elshikh, A. A. (2024). Evaluation of antibacterial activity and synergistic interaction between Punica granatum peels and synthetic antibiotics on multidrug-resistant bacteria. *Next Research*, 1(2), 100087. <https://doi.org/10.1016/J.NEXRES.2024.100087>
- Kumar, A., Kumar, A., & Prasad, K. S. (2021). Antibiotic-resistant bacteria in municipal sewage water joining river Ganga, at Prayagraj (India). *Gene Reports*, 23, 101175. <https://doi.org/10.1016/J.GENREP.2021.101175>
- Liao, S., Zhang, Y., Pan, X., Zhu, F., Jiang, C., Liu, Q., Cheng, Z., Dai, G., Wu, G., Wang, L., & Chen, L. (2019). Antibacterial activity and mechanism of silver nanoparticles against multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 1469–1487. <https://doi.org/10.2147/IJN.S191340>
- Liu, C., Huang, H., Zhou, Q., Liu, B., Wang, Y., Li, P., Liao, K., & Su, W. (2019). Antibacterial and antibiotic synergistic activities of the extract from Pithecellobium clypearia against clinically important multidrug-resistant gram-negative bacteria. *European Journal of Integrative Medicine*, 32, 100999. <https://doi.org/10.1016/J.EUJIM.2019.100999>
- Louro, G. M., Coutinho, E. J., Oliveira dos Santos, M. V., Vaz, M. S. M., Cabral, M. R. P., de Paula, M. C., Simionatto, S., Cardoso, C. A. L., & Simionatto, E. (2024). Chemical composition and antimicrobial activity of Plinia rivularis essential oil against multidrug-resistant bacteria. *Journal of Herbal Medicine*, 48, 100949. <https://doi.org/10.1016/J.HERMED.2024.100949>
- Lye, Y. L., Bong, C. W., Lee, C. W., Zhang, R. J., Zhang, G., Suzuki, S., & Chai, L. C. (2019). Anthropogenic impacts on sulfonamide residues and sulfonamide resistant bacteria and genes in Larut and Sangga Besar River, Perak. *Science of The Total Environment*, 688, 1335–1347. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2019.06.304>
- Magryś, A., Olender, A., & Tchórzewska, D. (2021). Antibacterial properties of Allium sativum L. against the most emerging multidrug-resistant bacteria and its synergy with antibiotics. *Archives of Microbiology*, 203(5), 2257–2268. <https://doi.org/10.1007/S00203-021-02248-Z/TABLES/2>
- Mahmud, M. S., Hosen, M. A., Hossion, M. I., Sadik Sabuj, M. S., Rumi, N. A., Hossain, M. K., Daelbait, M., Nafidi, H. A., Dawoud, T. M., Ibrahim, M., & Bourhia, M. (2023). Isolation, identification, and characterization of resistant bacteria to antibiotics from pharmaceutical effluent and study of their antibiotic resistance. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1307291. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2023.1307291/BIBTEX>
- Maity, D., Kundu, P., & Adhikari, S. (2022). Isolation and characterization of 4-chlorophenol degrading bacterial strain from pharmaceutical xenobiotic compounds contaminated soil using enrichment technique. *Journal of the Indian Chemical Society*, 99(5), 100336. <https://doi.org/10.1016/J.JICS.2021.100336>
- Mohamad, Z. A., Bakon, S. K., Jamilan, M. A. J., Daud, N., Ciric, L., Ahmad, N., & Muhamad, N. A. (2022). Prevalence of Antibiotic-Resistant Bacteria and Antibiotic-Resistant Genes and the Quantification of Antibiotics in Drinking Water Treatment Plants of Malaysia: Protocol for a Cross-sectional Study. *JMIR Research Protocols*, 11(11). <https://doi.org/10.2196/37663>
- Moheb, N., Mohamed, A. F., Elbaghdady, K. Z., Saeed, A. M., & Abu-Elghait, M. (2025). Monitoring and controlling bacteria in cleanrooms of pharmaceutical plant model: an in vitro study. *Environmental Monitoring and Assessment*, 197(1), 1–18. <https://doi.org/10.1007/S10661-024-13445-W/FIGURES/4>
- Muntean, D., Licker, M., Alexa, E., Popescu, I., Jianu, C., Buda, V., Dehelean, C. A., Ghiulai, R., Horhat, F., Horhat, D., & Danciu, C. (2019). Evaluation of essential oil obtained from Mentha×piperita L. against multidrug-resistant strains. *Infection and Drug Resistance*, 12, 2905–2914. <https://doi.org/10.2147/IDR.S218141>
- Noman, E. A., Radin Mohamed, R. M. S., Al-Gheethi, A. A., Al-shaibani, M. M., Al-Wrafy, F. A., Al-Maqtari, Q. A., & Vo, D. V. N. (2022). Antibiotics and antibiotic-resistant bacteria in greywater: Challenges of the current treatment situation and predictions of future scenario. *Environmental Research*, 212, 113380. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2022.113380>
- Nusrat, N., Ahmad Zahra, M., Ahmed, A., & Haque, F. (2023). Assessment of potential pathogenic bacterial load and multidrug resistance in locally manufactured cosmetics commonly used in Dhaka metropolis. *Scientific Reports*, 13(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/S41598-023-34782-9;SUBJMETA=1320,1434,22,326,421,631;KWRD=ANTIMICROBIAL+RESISTANCE,BACTERIOLOGY,MICROBIOLOGY,PATHOGENS>
- Obayiuwana, A., Ogunjobi, A., Yang, M., & Ibekwe, M. (2018). Characterization of Bacterial Communities and Their Antibiotic Resistance Profiles in Wastewaters Obtained from Pharmaceutical Facilities in Lagos and Ogun States, Nigeria. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2018, Vol. 15, Page 1365, 15(7), 1365. <https://doi.org/10.3390/IJERPH15071365>

- Ortiz, W. A. F. (2024). Aislamiento de *Enterobacter cloacae* en una matriz farmacéutica que contiene amoxicilina y ácido clavulánico. *Revista ConCiencia Sanitaria*, 1(1), 10–19. <http://conscienciasanitaria.srs.gob.sv/index.php/cs/article/view/43>
- Pawlak, A., Michely, L., & Belbekhouche, S. (2022). Multilayer dextran derivative based capsules fighting bacteria resistant to Antibiotic: Case of Kanamycin-Resistant *Escherichia coli*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 200, 242–246. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2021.12.123>
- Pereira Gomes, R., Reis Oliveira, T., Rodrigues Gama, A., Daniel Gonçalves Vieira, J., Lopes Rocha, T., & Carla Carneiro, L. (2022). Gene resistance profile and multidrug-resistant bacteria isolated from a stream in midwestern Brazil. *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management*, 18, 100688. <https://doi.org/10.1016/J.ENMM.2022.100688>
- Ridha, D. M., Al-Awady, M. J., Abd Al-Zwaid, A. J., Balakit, A. A., Al-Dahmushi, H. O. M., Alotaibi, M. H., & El-Hiti, G. A. (2024). Antibacterial and antibiofilm activities of selenium nanoparticles-antibiotic conjugates against anti-multidrug-resistant bacteria. *International Journal of Pharmaceutics*, 658, 124214. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2024.124214>
- Sajayan, A., Ravindran, A., Selvin, J., Ragothaman, P., & Seghal Kiran, G. (2023). An antimicrobial metabolite n-hexadecenoic acid from marine sponge-associated bacteria *Bacillus subtilis* effectively inhibited biofilm forming multidrug-resistant *P. aeruginosa*. *Biofouling*, 39(5), 502–515. <https://doi.org/10.1080/08927014.2023.2232722;SUBPAGE:STRING:FULL>
- Sajjad, W., Ali, B., Niu, H., Ilahi, N., Rafiq, M., Bahadur, A., Banerjee, A., & Kang, S. (2023). High prevalence of antibiotic-resistant and metal-tolerant cultivable bacteria in remote glacier environment. *Environmental Research*, 239, 117444. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2023.117444>
- Samadi, Z., Mousavi Ghahfarrokhi, S. S., Jafari, H., Nikrou, S., Vazirian, M., & Samadi, N. (2024). Rosmarinus officinalis and Zataria multiflora extracts enhanced antibacterial activity of ciprofloxacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Natural Product Research*. <https://doi.org/10.1080/14786419.2024.2409982;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:GNPL20;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER>
- Sanches, A. W., Santos, R. R. C. dos, Oliveira, F. F. de, Carvalho, L. D. de, Conceição, A. O. da, & Oliveira, R. A. de. (2024). Flavonoids isolated from *Vismia macrophylla* Kunth against resistant bacteria. *Natural Product Research*. <https://doi.org/10.1080/14786419.2024.2360159;CSUBTYPE:STRING:AHEAD>
- Sharif, N., Opu, R. R., Saha, T., Khan, A., Alzahrani, F. M., Alsuwat, M. A., Suárez, R. S. R., Villena, E. G., Alzahrani, K. J., & Dey, S. K. (2025). Antimicrobial resistant enteric bacteria are widely distributed among environmental water sources in Dhaka, Bangladesh. *Npj Clean Water*, 8(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/S41545-025-00447-5/TABLES/3>
- Shirzadi-Ahodashti, M., Hashemi, Z., Mortazavi, Y., Khormali, K., Mortazavi-Derazkola, S., & Ebrahimzadeh, M. A. (2021). Discovery of high antibacterial and catalytic activities against multi-drug resistant clinical bacteria and hazardous pollutants by biosynthesized of silver nanoparticles using *Stachys inflata* extract (AgNPs@SI). *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 617, 126383. <https://doi.org/10.1016/J.COLSURFA.2021.126383>
- Singh, C., Mehata, A. K., Viswanadh, M. K., Tiwari, P., Saini, R., Singh, S. K., Tilak, R., Tiwari, K. N., & Muthu, M. S. (2024). Chitosan film of thiolated TPGS-modified Au-Ag nanoparticles for combating multidrug-resistant bacteria. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 686, 133287. <https://doi.org/10.1016/J.COLSURFA.2024.133287>
- Song, T., Sardar, M. F., Wang, X., Li, B., Zhang, Z., Wu, D., Zhu, C., & Li, H. (2024). Distribution of antibiotic resistant bacteria in different soil types following manure application. *Soil Ecology Letters*, 6(2), 1–12. <https://doi.org/10.1007/S42832-023-0210-6/METRICS>
- Soukaina, O., Ibrahim, M., Loqman, S., Benrazzouk, K., Ouhdouch, Y., Markouk, M., Bekkouche, K., & Larhsini, M. (2022). Essential Oil from Aerial Parts of *Andryala pinnatifida* subsp. *mogadorensis*: Chemical Composition, Antioxidant and Antimicrobial Synergistic Effect Against Multidrug-Resistant Bacteria. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 25(1), 147–159. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2022.2032838>
- Sun, H., Bjerketorp, J., Levenfors, J. J., & Schnürer, A. (2020). Isolation of antibiotic-resistant bacteria in biogas digestate and their susceptibility to antibiotics. *Environmental Pollution*, 266, 115265. <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2020.115265>
- Tabor, A., Shalemariam, Z., Alemu, Y., & Gorems, K. (2023). Bacterial contamination of single and multiple-dose parenteral injection vials after opening and antibiotic susceptibility of isolates at Jimma Medical Center, Jimma, Southwest Ethiopia. *Infection Prevention in Practice*, 5(3), 100290. <https://doi.org/10.1016/J.INFPIP.2023.100290>

- Teklu, D. S., Negeri, A. A., Legese, M. H., Bedada, T. L., Woldemariam, H. K., & Tullu, K. D. (2019). Extended-spectrum beta-lactamase production and multi-drug resistance among Enterobacteriaceae isolated in Addis Ababa, Ethiopia. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 8(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S13756-019-0488-4/FIGURES/3>
- Thai, P. K., Ky, L. X., Binh, V. N., Nhung, P. H., Nhan, P. T., Hieu, N. Q., Dang, N. T. T., Tam, N. K. B., & Anh, N. T. K. (2018). Occurrence of antibiotic residues and antibiotic-resistant bacteria in effluents of pharmaceutical manufacturers and other sources around Hanoi, Vietnam. *Science of The Total Environment*, 645, 393–400. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2018.07.126>
- Tornello, C., Mantovano, J., Molinari, C., Chagas, C., Moretton, J., & Nuñez, L. (2025). Bacterias resistentes a antibióticos en aguas superficiales de la región pampeana, Argentina. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 66(2), 187–197. <https://doi.org/10.30827/ARS.V66I2.31883>
- Villatoro, E., Cardoza, R., De Fuentes, Z., & Hernández, C. E. (2018). Identificación de bacterias resistentes a antibióticos carbapenémicos en hospitales de El Salvador. *ALERTA Revista Científica Del Instituto Nacional de Salud*, 1(2), 8–15. <https://doi.org/10.5377/ALERTA.V1I2.7135>
- Vital, P. G., Zara, E. S., Paraoan, C. E. M., Dimasupil, M. A. Z., Abello, J. J. M., Santos, I. T. G., & Rivera, W. L. (2018). Antibiotic Resistance and Extended-Spectrum Beta-Lactamase Production of Escherichia coli Isolated from Irrigation Waters in Selected Urban Farms in Metro Manila, Philippines. *Water* 2018, Vol. 10, Page 548, 10(5), 548. <https://doi.org/10.3390/W10050548>
- Wang, N., Li, W., Yu, H., Huang, W., Qiao, Y., Wang, Q., Wei, Y., Deng, X., Wang, J., Cui, M., Zhang, P., & Zhou, Y. (2024). Laurocapram, a transdermal enhancer, boosts cephalosporin's antibacterial activity against Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Biochemical Pharmacology*, 227, 116404. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2024.116404>
- Wang, Q., Xu, Y., Liu, L., Li, L. Y., Lin, H., Wu, X. Y., Bi, W. J., Wang, L. T., Mao, D. Q., & Luo, Y. (2021). The prevalence of ampicillin-resistant opportunistic pathogenic bacteria undergoing selective stress of heavy metal pollutants in the Xiangjiang River, China. *Environmental Pollution*, 268, 115362. <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2020.115362>
- Wang, Y., Lu, J., Zhang, S., Li, J., Mao, L., Yuan, Z., Bond, P. L., & Guo, J. (2021). Non-antibiotic pharmaceuticals promote the transmission of multidrug resistance plasmids through intra- and intergenera conjugation. *The ISME Journal*, 15(9), 2493–2508. <https://doi.org/10.1038/S41396-021-00945-7>
- Wu, Y., Garren, M. R., Estes Bright, L. M., Maffe, P., Brooks, M., Brisbois, E. J., & Handa, H. (2024). Enhanced antibacterial efficacy against antibiotic-resistant bacteria via nitric oxide-releasing ampicillin polymer substrates. *Journal of Colloid and Interface Science*, 653, 1763–1774. <https://doi.org/10.1016/J.JCIS.2023.09.188>
- Yang, J. R., Wang, Y., Chen, H., & Lyu, Y. K. (2019). Ammonium removal characteristics of an acid-resistant bacterium Acinetobacter sp. JR1 from pharmaceutical wastewater capable of heterotrophic nitrification-aerobic denitrification. *Bioresource Technology*, 274, 56–64. <https://doi.org/10.1016/J.BIORTECH.2018.10.052>
- Yang, S., Miao, G., Wang, X., Zhou, F., Yuan, Z., Wei, F., Ji, L., Wang, X., Dong, G., & Wang, Y. (2024). Development of membrane-targeting chalcone derivatives as antibacterial agents against multidrug-resistant bacteria. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 280, 116969. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2024.116969>
- Yu, X., Zhang, M., Zuo, J., Shi, X., Tang, X., Chen, L., & Li, Z. (2018). Evaluation of antibiotic resistant lactose fermentative opportunistic pathogenic Enterobacteriaceae bacteria and blaTEM-2 gene in cephalosporin wastewater and its discharge receiving river. *Journal of Environmental Management*, 228, 458–465. <https://doi.org/10.1016/J.JENVMAN.2018.09.043>
- Yuan, Q., Wang, Y., Yao, P., Lv, J., Wang, Q., Sun, F., & Feng, W. (2021). Effect of unsymmetrical oligo-phenylene-ethynylene OPE3 against multidrug-resistant bacteria in vitro and in vivo. *Journal of Chemotherapy*, 33(3), 156–164. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2020.1770026;WGROU:STRING:PUBLICATION>