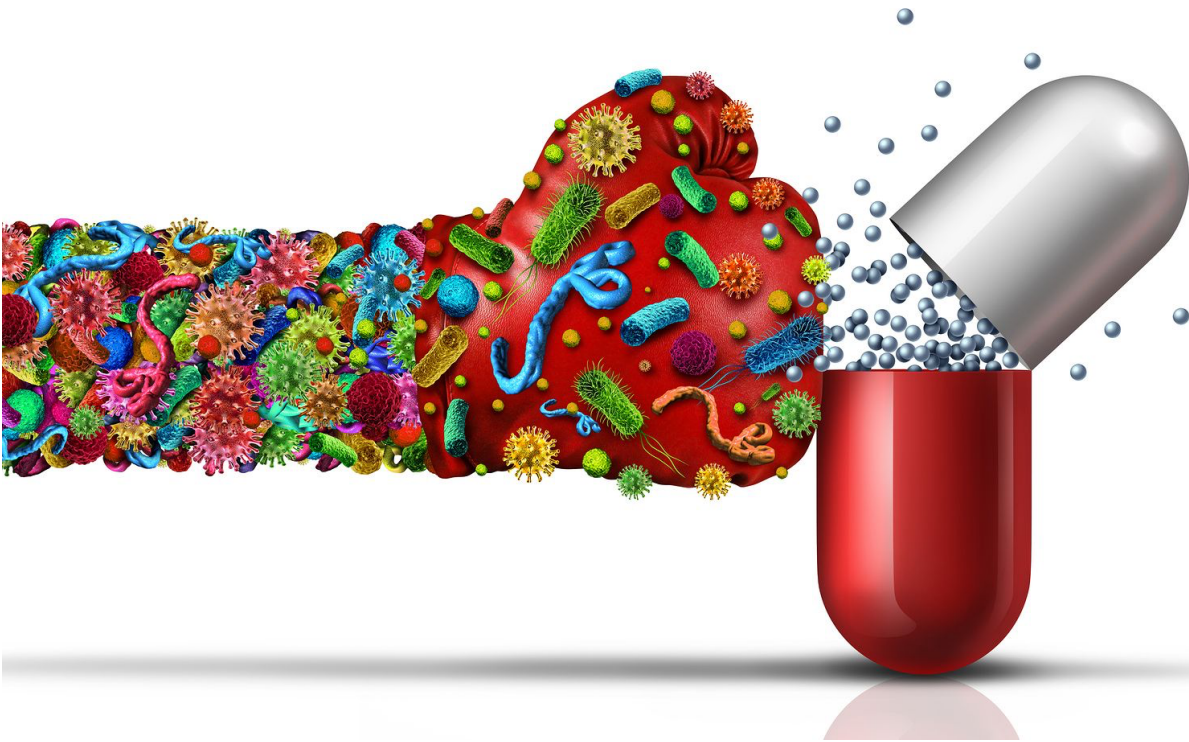




Trabajo de Fin de Grado

# LA ERA POST ANTIBIÓTICA: BUSCANDO ALTERNATIVAS



*Carmen Samaniego Velasco*





**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**Departamento de Microbiología y Parasitología**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

Revisión bibliográfica

# **LA ERA POST ANTIBIÓTICA: BUSCANDO ALTERNATIVAS**

**Realizado por:** Carmen Samaniego Velasco

**Dirigido por:** Eloísa Pajuelo Domínguez

**Grado en Farmacia**

En Sevilla, junio 2021

*Imagen portada: Tomada de (Resistencia a los antibióticos, un grave problema de salud, 2019).*



## RESUMEN

Durante muchas décadas, los antibióticos han sido auténticas salvavidas para la humanidad. Son considerados uno de los descubrimientos más importantes de la historia, obra de diversos científicos encabezados por Alexander Fleming. Por desgracia, el auge está llegando a su fin, debido al excesivo e inadecuado uso aparece la resistencia bacteriana, y si no hacemos nada al respecto, daremos paso a la era post antibiótica. Para frenar en la medida de lo posible este fenómeno, se llevan a cabo estudios sobre algunas de las posibles alternativas en el uso de antimicrobianos, objetivo sobre el que se ha centrado este Trabajo de Fin de Grado. En primer lugar, los péptidos antimicrobianos son proteínas que interactúan directamente con la membrana celular del patógeno provocando la destrucción de esta membrana, la alteración de la permeabilidad selectiva, etc. El principal inconveniente es la citotoxicidad e invasión a células del hospedador, lo cual dificulta la aprobación comercial de estos. Es necesario realizar modificaciones en la estructura con el fin de mejorar las propiedades terapéuticas. En segundo lugar, los bacteriófagos son virus con capacidad de infectar bacterias específicamente, provocando la lisis de las mismas. El inconveniente es que algunas bacterias comienzan a generar resistencia a estos. Por último, los nanomateriales, que ejercen actividad antibacteriana intrínseca o actúan como nanovehículos de antibióticos, mejorando así la farmacocinética del fármaco. Su actividad antibacteriana es debida a la producción de estrés oxidativo, daño a la membrana, liberación de metales pesados e interacción con componentes celulares. En conclusión, estamos ante un problema global que nos concierne a todos. Aún queda mucho por investigar, mientras tanto, sería conveniente que la sociedad tomara conciencia de la gravedad del problema, así como de las posibles soluciones que están a nuestro alcance.

**Palabras clave:** antibióticos, antimicrobiano, patógenos, ESKAPE bacteria, infección bacteriana, resistencia, alternativas.

## **ABSTRACT**

For many decades, antibiotics have been considered a real lifesaver for humanity. They are considered as one of the most important discoveries in history thanks to the work of various scientists led by Fleming. Unfortunately, the boom is coming to an end. Due to excessive and inappropriate use of antibiotics bacterial resistance appears and if we do nothing about it, we will give way to the post-antibiotic era. To slow down this phenomenon, there are some studies concentrated on finding alternatives to the use of antimicrobials. And this final degree project is focused on those studies. First of all, antimicrobial peptides are proteins that interact directly with the cell membrane of the pathogen causing its destruction, the alteration of its elective permeability, etc. The main drawback is the cytotoxicity and invasion of host cells, which makes their commercial approval difficult. Modifications to the structure are necessary in order to improve the therapeutic properties. Second, bacteriophages are viruses with the ability to infect bacteria specifically, causing their lysis. The downside is that bacteria can develop resistance to these phages by means of the CRISPR-Cas system. Finally, nanomaterials, which exert intrinsic antibacterial activity or act as nanocarriers for antibiotics, thus improving the pharmacokinetics of drugs. Its antibacterial activity is due to the production of oxidative stress, membrane damage, heavy metal release and interaction with cellular components. In conclusion, we are facing a global problem that concerns us all. There is still much to research, but in the meantime, it is important for society to become aware of the seriousness of the problem using a responsible politics of antibiotics as well as the possible solutions that are available to us.

**Key words:** antibiotics, antimicrobial, pathogens, ESKAPE bacteria, bacterial infection, resistance, alternatives.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>7</b>
<b>3. METODOLOGÍA .....</b>	<b>8</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1 Importancia de búsqueda de alternativas antibióticas.....</b>	<b>9</b>
<b>1.2 Péptidos antimicrobianos .....</b>	<b>10</b>
1.2.1 Historia .....	10
1.2.2 Estructura y clasificación .....	11
1.2.3 Mecanismo de acción.....	12
<b>1.3 Bacteriófagos .....</b>	<b>15</b>
1.3.1 Estructura .....	15
1.3.2 Historia .....	16
1.3.3 Mecanismo de acción.....	16
<b>1.4 Nanomateriales.....</b>	<b>18</b>
1.4.1 Clasificación y tipos .....	18
1.4.2 Mecanismo de acción.....	22
<b>1.5 Ventajas e inconvenientes alternativas a antibióticos.....</b>	<b>24</b>
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>27</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>28</b>





## 1. INTRODUCCIÓN

Hoy en día, los antibióticos son considerados uno de los descubrimientos terapéuticos más importantes de la historia de la medicina. La palabra antibiótico proviene del griego anti “contra”- bios “vida”. Son sustancias químicas producidas por seres vivos tales como bacterias y hongos, por síntesis, o semisíntesis. Su característica principal es la capacidad de inhibir el crecimiento bacteriano, lo que se conoce como acción bacteriostática, o incluso causar la muerte de dichos microorganismos, acción bactericida. Es fundamental entender que los antibióticos son efectivos única y exclusivamente frente a bacterias, y no virus (Belloso, 2009).

Fue a principios del siglo XX cuando tuvo lugar el desarrollo empírico de los antibióticos y el conocimiento de su mecanismo de acción.

Concretamente, en 1928, cambió la historia de la terapéutica. Todo fue gracias a Alexander Fleming, (Figura 1. A) bacteriólogo británico que trabajaba en el Hospital St. Mary de Londres. Se encontraba realizando un estudio sobre *Staphylococcus aureus*, principal germen colonizante de la piel y las mucosas, principalmente la nasal, y a su vez, causante de múltiples infecciones severas. Tras ausentarse unos días de la investigación, a su regreso, encontró que una de las placas cultivadas había sido contaminada con moho del ambiente. Sin embargo, en vez de desechar dicha placa, observó que donde había moho, no existía crecimiento de *Staphylococcus aureus*. Tras investigar este suceso junto a otros investigadores, concluyeron que el hongo, *Penicillium*, producía una sustancia capaz de difundirse a través del agar y lisar la bacteria. Esta sustancia fue denominada “penicilina”, (Figura 1.B) en referencia al hongo causante de la lisis, descubrimiento por el que Fleming es conocido como “el padre de la penicilina”. En 1945, él junto con otros científicos obtuvieron el Premio Nobel de Medicina por este descubrimiento.

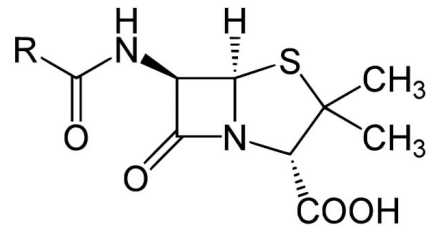
A raíz de este gran descubrimiento se abrieron las puertas de un nuevo mundo, con la sucesiva aparición de nuevos antibióticos, tanto naturales como sintéticos. Esto significó un antes y un después en la historia de la humanidad, fue un gran paso en el tratamiento y curación de enfermedades infecciosas, y por tanto un verdadero avance para la ciencia y la medicina a nivel mundial.

A



Figura 1. A. Alexander Fleming

B



B. Estructura de la penicilina

Sin embargo, fueron muchos los científicos anteriores a Fleming los que investigaron microorganismos y resultados de experimentos llamativos, donde por primera vez veían cómo determinados microorganismos eliminaban a otros para asegurar su propia existencia. Entre los científicos más destacados en este ámbito destacan John Scott Burden-Sanderson, Paul Gelmo, Joseph Lister, Louis Pasteur, Paul Ehrlich, quien descubrió la arsfenamina, derivado del arsénico activo contra *Treponema pallidum*, agente de la sífilis. Gerhard Domagk en 1930 descubrió los efectos antibióticos de la sulfanilamida, comercializada como Prontosil (Durand et al., 2019).

### CLASIFICACIÓN ANTIBIÓTICOS

En cuanto a la clasificación de los antibióticos, se pueden agrupar según diversas características:

Según su **espectro de acción**:

- De espectro reducido → afectan a pequeños grupos de bacterias.
- De amplio espectro → afectan a grandes grupos de bacterias.

Según su **efecto antimicrobiano**:

- Bacteriostáticos → impiden el crecimiento
- Bactericidas → provocan la muerte celular

Según su **mecanismo de acción**: Representado en el siguiente esquema (Tabla 1).

Tabla 1. Mecanismo acción principales familias de antibióticos (Elaboración propia).

### Clasificación antibióticos según mecanismo de acción

<b>Inhibidores síntesis pared celular</b>	<b>β-lactámicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Penicilinas</li> <li>- Cefalosporinas</li> <li>- Carbapenemes</li> <li>- Monobactámicos</li> <li>- Inhibidores β-lactamasas</li> </ul>
	Glucopéptidos Bacitracina Fosfomicina Cicloserina	
<b>Inhibidores estabilidad membrana celular</b>	Polimixinas Lipopéptidos	
<b>Antimetabolitos</b>	Sulfamidas Trimetoprim	
<b>Inhibidores síntesis ácidos nucleicos</b>	<b>Inhibidores ADN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quinolonas</li> <li>- Nitroimidazoles</li> <li>- Nitrofuranos</li> </ul>
	<b>Inhibidores ARN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rifamicina</li> <li>- Fidaxomicina</li> </ul>
<b>Inhibidores síntesis proteínas</b>	<b>Acción en 30S</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aminoglucósidos</li> <li>- Tetraciclinas</li> <li>- Glicilciclinas</li> </ul>
	<b>Acción en 50S</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Macrólidos</li> <li>- Cetólidos</li> <li>- Lincosamidas</li> <li>- Oxazolidinonas</li> <li>- Estreptograminas</li> <li>- Fenicoles</li> </ul>

Actualmente, nos enfrentamos a un problema realmente severo, del que gran parte de la población aún no es consciente, lo cual agrava aún más la situación. El problema en cuestión es la resistencia que se está generando a los antibióticos. Según la OMS, se ha convertido en una de las mayores amenazas para la salud pública a las que se enfrenta la humanidad. El problema ha dejado de ser una previsión de cara al futuro y se ha convertido en una realidad mundial, que afecta a todas las personas por igual. Este fenómeno se reconoce como una crisis sanitaria a nivel global y como no se tomen medidas urgentes para combatirla, dará paso a lo que se conoce como era post-antibiótica (Dancer, 2013).

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es definido por la OMS como “fenómeno por el cual un microorganismo deja de ser afectado por un antimicrobiano al que anteriormente era sensible. Es consecuencia de la capacidad de ciertos microorganismos (por ejemplo, bacterias y virus) de neutralizar el efecto de los medicamentos”. En este caso son las bacterias las que se hacen resistentes a los antibióticos. Esta resistencia surge por la mutación del microorganismo o por la adquisición del gen de resistencia (Organización Mundial de la Salud).

De hecho, Las bacterias adquieren la resistencia a través de dos caminos:

- **Evolución vertical** (endógena) → Aparición de una mutación espontánea en el genoma bacteriano que confiere a la bacteria mayor resistencia al antibiótico.
- **Evolución horizontal** (exógena) → Transferencia de un gen de resistencia de una bacteria resistente a otra susceptible. A través de los procesos de conjugación, transducción y transformación (Laws et al., 2019).

#### MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Para que los antibióticos puedan ejercer su acción deben atravesar la barrera superficial de la bacteria para fijarse sobre el órgano diana, actuando de esta forma sobre estructuras o mecanismos bioquímicos indispensables para la supervivencia de dicha bacteria. Estos puntos de actuación son, como hemos explicado anteriormente, la inhibición de síntesis de ácidos nucleicos, proteínas, pared celular o estabilidad de la membrana celular (Pérez, 1998).

Respecto a los mecanismos de resistencia antimicrobiana, destacan cuatro mecanismos principales (Figura 2) (Santajit and Indrawattana, 2016).

**a) Enzimas hidrolíticas**

Las bacterias sintetizan enzimas como las  $\beta$ -lactamasas capaces de destruir el anillo  $\beta$ -lactámico del antibiótico, impidiendo así la acción antibacteriana. Este es el mecanismo más frecuente de resistencia antibiótica.

**b) Modificación del sitio activo**

La modificación de un aminoácido genera un blanco diferente, reduciendo así la afinidad de unión al antibiótico.

**c) Disminución de la permeabilidad de la pared celular**

Si el diámetro o el número de porinas se alteran, la entrada del antibiótico a la bacteria puede bloquearse.

**d) Bombas de eflujo**

Transportan el antimicrobiano directamente hacia el exterior de la célula sin acción antibacteriana.

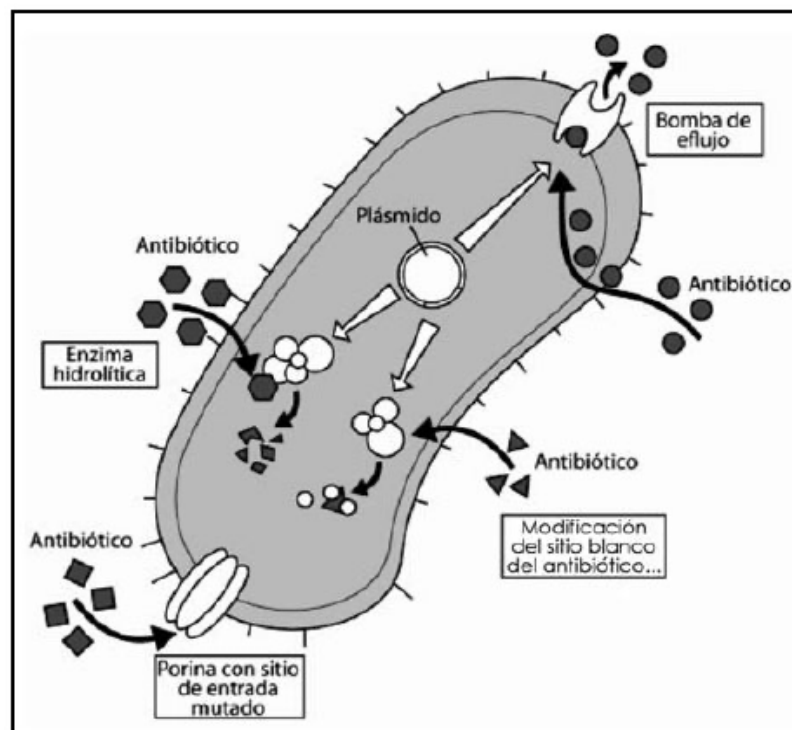


Figura 2. Mecanismos de resistencia antimicrobiana (Moreno M et al., 2009).

Existe un grupo de patógenos conocidos coloquialmente como “superbacterias o bacterias multiresistentes”, los llamados ESKAPE, un grupo de seis bacterias que además de ser resistentes a la acción de la mayoría de antimicrobianos, son también las responsables de muchos de los casos de infecciones nosocomiales. Son: *Enterococcus* spp, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp (Santajit and Indrawattana, 2016).

Hoy día estamos atravesando una gran crisis sanitaria, consecuencia del aumento de la resistencia bacteriana y los desafíos del descubrimiento de nuevas terapias antibióticas, esta crisis se ha convertido en una emergencia para la salud mundial que comprometerá el avance de la medicina moderna. En décadas no se han descubierto nuevas clases de antibióticos, únicamente se han realizado modificaciones de los ya existentes, lo que agrava aún más la situación, el ritmo de desarrollo de estos ha sido menor que el de la resistencia (Figura 3). Por tanto, además de la urgente necesidad de nuevos fármacos, es de vital importancia focalizar otro objetivo, la búsqueda de alternativas a antibióticos.

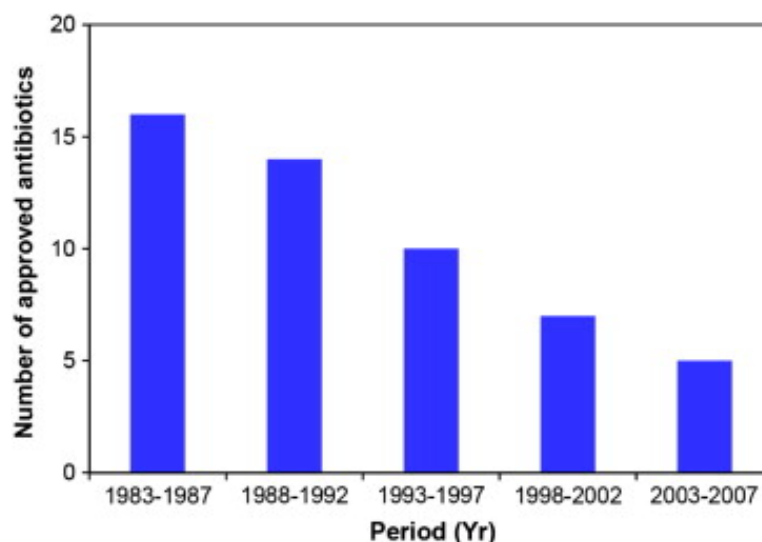


Figura 3. Aprobación de la FDA de nuevos antibióticos (Huh and Kwon, 2011).

En este contexto, el tema de este Trabajo de Fin de Grado se va a centrar en la revisión de las alternativas que se están desarrollando actualmente para solventar este reto sanitario a nivel global (Mulani et al., 2019).

## 2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre las alternativas a los antimicrobianos. En concreto, los objetivos particulares se pueden resumir en:

- I. Conocer la importancia de búsqueda de alternativas antibióticas.
- II. Analizar las diversas posibilidades y estudios de investigación, concretamente los péptidos antimicrobianos, los bacteriófagos y los nanomateriales (nanopartículas metálicas o “nanoantibióticos”).
- III. Describir el mecanismo de actuación de estas alternativas como antimicrobianos.
- IV. Comparar las ventajas e inconvenientes de las diferentes alternativas.
- V. Resaltar la necesidad del uso adecuado de antibióticos dada su capacidad de generar resistencias.

### 3. METODOLOGÍA

Para el desarrollo de este proyecto bibliográfico, se ha recopilado información sobre la historia de los antibióticos, la aparición de resistencias y estudios sobre la búsqueda de alternativas terapéuticas. Para ello, se han consultado libros, bases de datos, artículos científicos y tesis doctorales. La búsqueda de información ha tenido lugar principalmente en bases de datos científicas como PubMed, Google Scholar, Elsevier, o fuentes de datos como la AEMPS (Agencia Española del Medicamento), la OMS (Organización Mundial de la Salud), y EMA (Europe Medicines Agency). En la investigación, se han utilizado palabras clave como “antibiotics”, “antimicrobial”, “pathogens”, “ESKAPE bacteria”, “bacterial infection” “resistance”, “alternatives”. Para la traducción de archivos, se han utilizado conocimientos personales de la lengua inglesa y realizado consultas en el diccionario web Word Reference.

El procedimiento para seleccionar los artículos en los que está fundamentado el trabajo se ha llevado a cabo de manera cronológica, es decir, se empezó estudiando el origen de los antibióticos, su clasificación y mecanismos de acción. Posteriormente, se profundizó en la aparición de resistencias a dichos antimicrobianos, para finalizar con el estudio de las alternativas a la terapia antibiótica.

Se han seleccionado preferentemente artículos en inglés, seguidos de artículos en español, y preferentemente de los últimos 5 años. No obstante, se han incluido también algunos artículos más antiguos cuando se han considerado especialmente relevantes.



## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La resistencia generada a antibióticos es actualmente un problema de salud a nivel mundial que continúa *in crescendo* y se posicionará en un futuro en el podio de las amenazas más graves para la humanidad. Cuánto más resistentes sean las bacterias a antimicrobianos, menor será el número de enfermedades superadas y, por tanto, aumentará en gran proporción la morbimortalidad. Se estima que como la aplicación de medidas estrictas no sea inmediata, en 2050 prácticamente la totalidad de los antibióticos serán ineficaces para tratar enfermedades humanas. De hecho, la OMS vaticina una mortalidad de diez millones de personas anualmente a partir de ese año como consecuencia de la resistencia bacteriana a los antibióticos (IACG, 2019).

Por ello, la OMS y otros organismos internacionales han desarrollado planes de actuación para abordar la crisis asociada a la resistencia antibiótica. El plan se basa en el cumplimiento de cinco objetivos principales:

- Comunicación y educación sanitaria a la población con el fin de mejorar el conocimiento y comprensión de la resistencia a antimicrobianos.
- Importancia de la prevención de enfermedades mediante la higiene personal y medidas de saneamiento.
- Optimizar el uso de antibióticos en la salud humana y animal.
- Fortalecer la base de conocimientos y pruebas mediante la vigilancia e investigación.
- Incrementar la inversión en nuevos medicamentos, vacunas y dispositivos de diagnóstico (Collignon and McEwen, 2019).

### 1.1 Importancia de búsqueda de alternativas antibióticas

Un punto clave y objetivo fundamental en la lucha contra la resistencia antibiótica, es la búsqueda de alternativas a antimicrobianos. Son numerosos los intentos por descubrir nuevos antibióticos. En la actualidad, la investigación se basa en tres puntos básicos:

- Desarrollo de nuevas técnicas de búsqueda de microorganismos productores de antibacterianos.
- Búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.

- Desarrollo de nuevos antimicrobianos (La obtención de nuevos antibióticos: un reto importante, 2016).

Este Trabajo se centrará en tres alternativas terapéuticas con un futuro prometedor que son: péptidos antimicrobianos, bacteriófagos y nanomateriales.

## 1.2 Péptidos antimicrobianos

Los péptidos antimicrobianos (AMP), también conocidos como péptidos de defensa del huésped, son proteínas naturales, secretados por células epiteliales y leucocitos. Concretamente, son oligopéptidos, es decir, proteínas de bajo peso molecular formadas por un número variable de aminoácidos. Son moléculas clave en la inmunidad innata del organismo. Su espectro de acción es bastante amplio, son activas frente a bacterias, virus y hongos. Su mecanismo de acción se basa en la lisis de las células microbianas mediante la interacción con las biomembranas. Poseen actividad microbicida, inmunomoduladora y reparadora de daño. Diversos estudios han demostrado que los AMP participan en funciones celulares tales como angiogénesis, quimiotaxis, proceso de inflamación y cicatrización de heridas (Izadpanah and Gallo, 2005).

### 1.2.1 Historia

El descubrimiento de los AMP tuvo lugar en 1939, uno de los primeros en salir a la luz fue un extracto eficaz frente a infecciones por neumococos. Al fraccionar este extracto, se obtuvo un AMP conocido como gramicidina, la cual demostró ser eficaz frente al tratamiento tópico de heridas y úlceras, contra bacterias Gram positivas. Posteriormente, se descubrió la tirocidina, eficaz frente a Gram positivas y negativas. Le siguió la purotionina activo frente a hongos y otras bacterias patógenas.

En 1956 se aisló el primer AMP de origen animal a partir de leucocitos de conejo, la defensina. Seguidamente se aislaron la bombinina de epitelios y lactoferrina de leche de vaca. Además, se demostró que los leucocitos humanos contienen AMP en sus lisosomas. A día de hoy, son 5000 AMP los que han sido descubiertos o sintetizados.

Los naturales pueden presentarse tanto en procariontas como eucariotas, y son la primera línea de la defensa inmune innata (Bahar and Ren, 2013).

### 1.2.2 Estructura y clasificación

Como se ha comentado anteriormente, los AMP son proteínas de bajo peso molecular formadas por un número variable de aminoácidos. Suelen ser catiónicos, cargados positivamente, y anfipáticos, es decir, formados por regiones hidrófilas e hidrófobas, lo que permite que sean solubles tanto en entornos acuosos polares como en lipídicos apolares.

Estos péptidos producidos por diferentes tejidos y tipos celulares se clasifican en distintas familias en función de su tamaño, estructura y organización de aminoácidos. Según su estructura secundaria se conocen cuatro tipos:  $\alpha$ -hélice, estructura  $\beta$ , estructura en forma de lazo y estructura extendida (Figura 4). Los péptidos  $\alpha$ -helicoidales han sido los más estudiados a lo largo de la historia. En humanos, existen tres familias: defensinas, catelicidinas e histaminas.

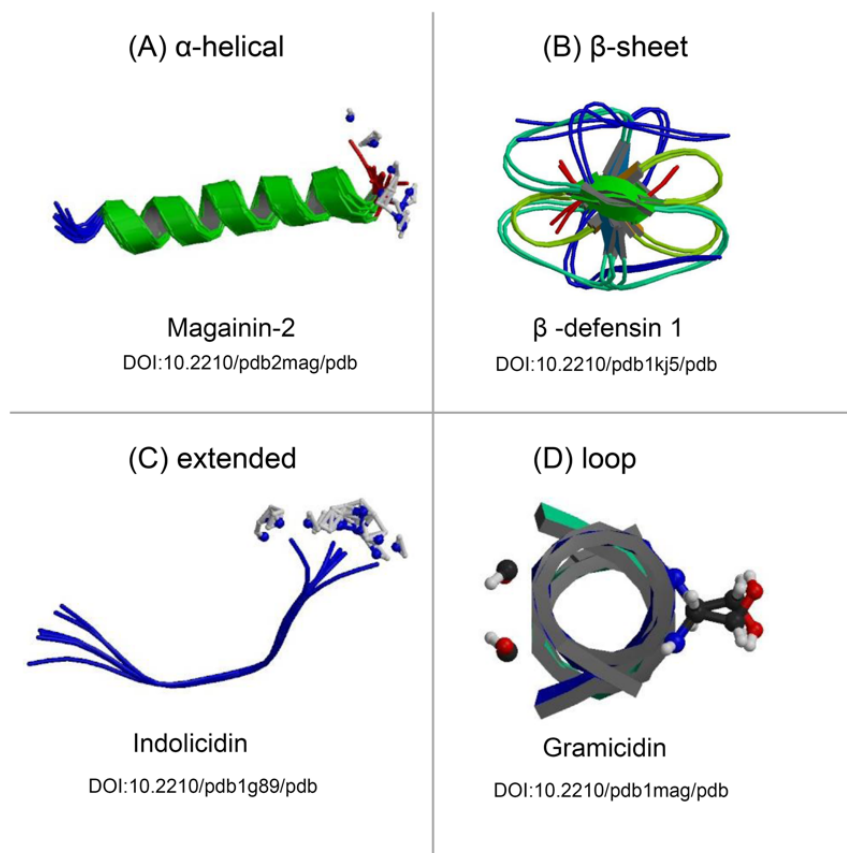


Figura 4. Agrupación AMPS según su estructura secundaria (Peters et al., 2010).

Respecto a la clasificación, se caracterizan según la fuente de origen, estructura, composición aminoacídica y actividad frente a patógenos (Figura 5).

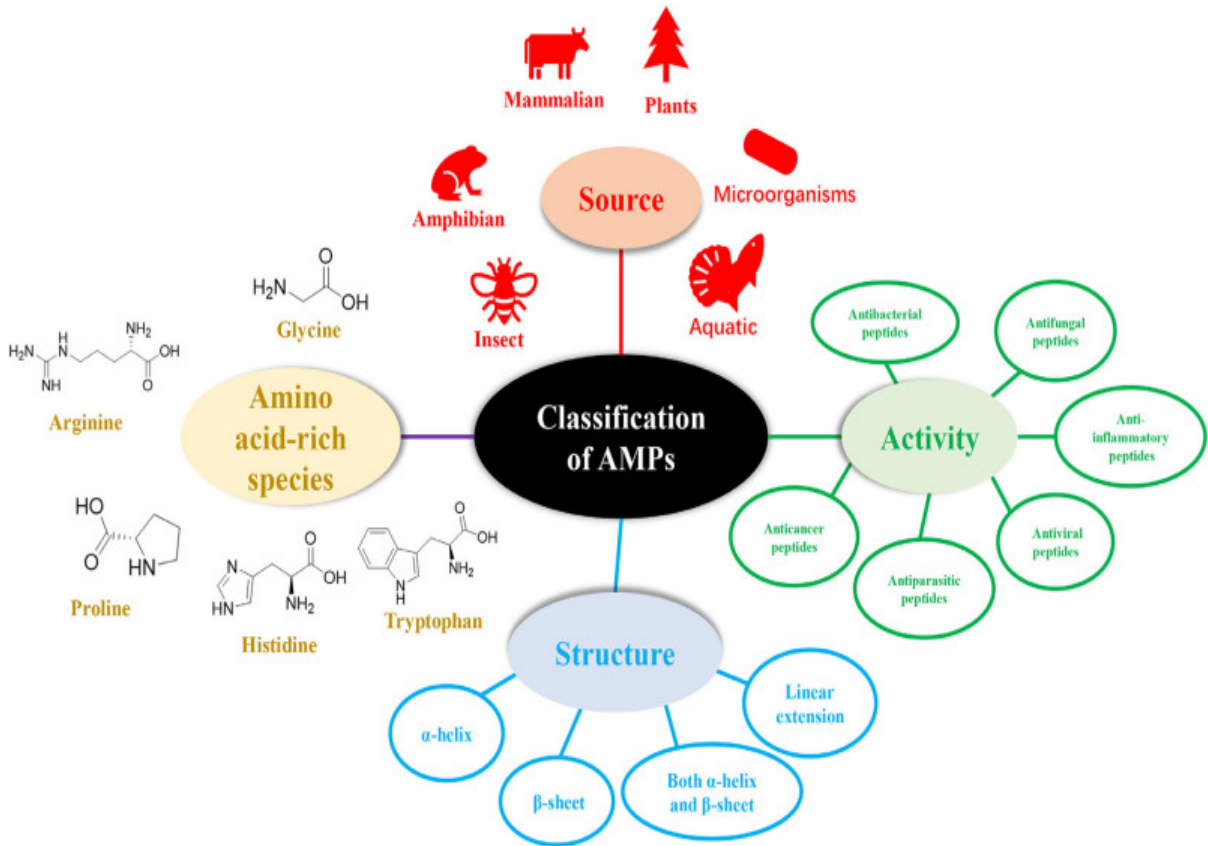


Figura 5. Clasificación de AMP (Huan et al., 2020).

### 1.2.3 Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los péptidos antimicrobianos es muy distinto al de antibióticos tradicionales, que actúan como inhibidores específicos de procesos vitales en células blanco, o de rutas metabólicas, entre otros (Gutiérrez and Orduz, 2003). La base del mecanismo de acción es la carga catiónica y la estructura de los péptidos, los cuales cargados positivamente son atraídos electrostáticamente por las regiones aniónicas de la membrana lipídica bacteriana. Posteriormente, gracias al carácter anfipático de la molécula, se produce una interacción entre la región polar del péptido y cadenas del fosfolípido integrándose así dicho péptido en la membrana microbiana para finalmente ejercer su acción microbicida (Izadpanah and Gallo, 2005). Debido a

estas interacciones la membrana incrementa su permeabilidad, mecanismo para el cual existen tres modelos principales (Figura 6):

- **Modelo de alfombra.** Acumulación de péptidos sobre la superficie de la membrana hasta alcanzar una concentración límite, de forma que, debido a la formación de micelas, esta colapsa y se destruye a modo “detergente”.
- **Modelo del barril.** Agregación de péptidos que se insertan en la bicapa lipídica en paralelo a los fosfolípidos formando un canal o poro, por el cual salen al exterior componentes intracelulares provocando desequilibrio osmótico y, en consecuencia, la muerte celular.

**Modelo del poro toroidal.** Los péptidos se agregan sobre la superficie de la membrana induciendo a que esta se pliegue sobre sí misma de forma continua, estabilizando así la formación del poro por las interacciones hidrofóbicas. Los grupos hidrofílicos se orientan hacia el centro del poro y atrapan agua hacia el interior (Gutiérrez and Orduz, 2003).

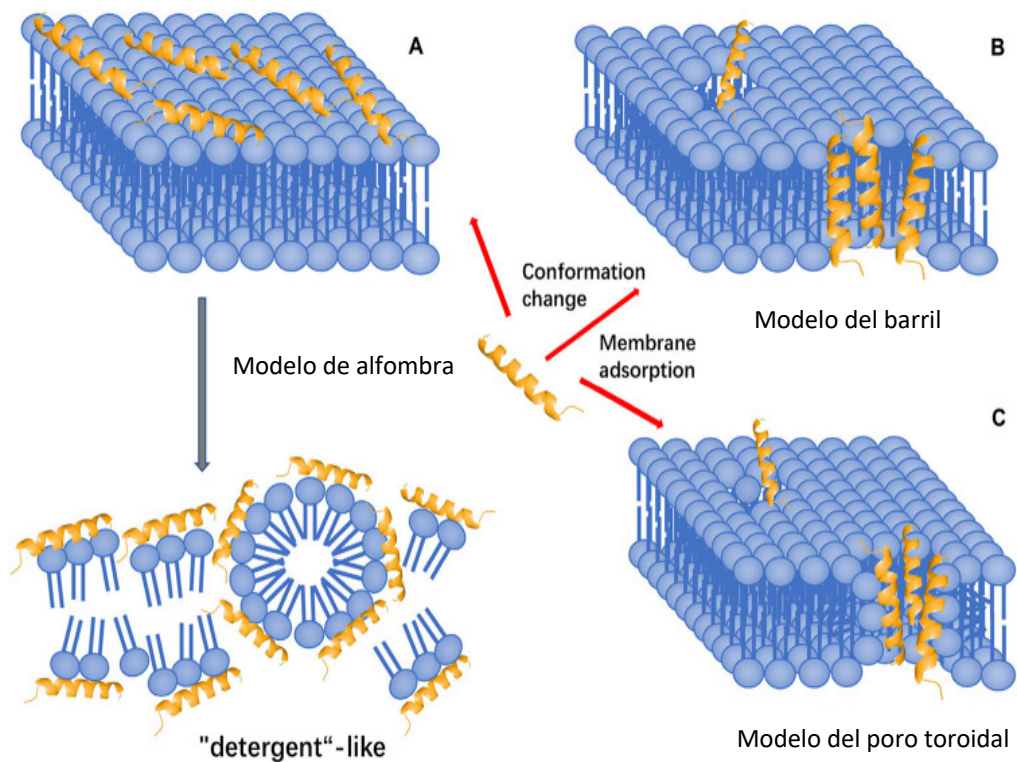


Figura 6. Modelos de acción para la actividad extracelular de AMP (Huan et al., 2020).

A continuación, se citan algunos ejemplos de péptidos antimicrobianos frente a bacterias resistentes a antibióticos (Tabla 2).

Tabla 2. Péptidos antimicrobianos frente a bacterias resistentes a antibióticos (Elaboración propia).

Antimicrobial peptide	Bacteria	MIC	Reference
S-tanatina	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4-8 µg/mL	(Wu et al., 2013)
BAMP-28	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	18-40 µg/mL 20-40 µg/mL 16-25 µg/mL 18-36 µg/mL	(Arpornsuwan et al., 2019)
DP7	<i>Staphylococcus aureus</i>	16 µg/mL	(Zhang et al., 2019)
ZY4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>	2,0-4,5 µg/mL 4,6-9,4 µg/mL	(Mwangi et al., 2019)

De todas formas, debido a la gran capacidad de adaptación de las bacterias se ha encontrado que *Staphylococcus aureus* puede desarrollar resistencia a los AMP tras hacer sucesivos pases de la bacteria a concentraciones crecientes del mismo (Kubicek-Sutherland et al., 2017).

Actualmente, existen algunos AMP autorizados en el mercado para la utilización en la práctica médica, otros muchos se encuentran en ensayos clínicos para la aprobación del uso en humanos, pero pocos consiguen ser aprobados. Esto es debido probablemente al efecto citotóxico que ejercen en las células hospedadoras del paciente, además de ser sustrato de proteasas bacterianas o pérdida de efectividad a bajas concentraciones de sales. Todo ello, puede mejorarse mediante la modificación estructural de la molécula. Para lograr el desarrollo de un fármaco comercial estable, seguro y eficiente, es necesario profundizar en el conocimiento de su estructura e interacción con las células bacterianas y hospedadoras. Además, es conveniente investigar nuevas estrategias de formulación de AMP con el fin de obtener las máximas acciones terapéuticas (Mulani et al., 2019).

En conclusión, la formulación de medicamentos comerciales basados en péptidos constituye una alternativa esperanzadora aún en fase de investigación, con gran cantidad de beneficios y, sobre todo, posible sustituto a la terapia antibiótica con el objetivo de poner fin a la aparición de resistencias a estos.

### 1.3 Bacteriófagos

Los bacteriófagos o fagos son virus que infectan bacterias específicamente. Son considerados parásitos intracelulares obligados. Se caracterizan por presentar gran especificidad, infectan solo la bacteria diana sin dañar ninguna otra célula, aquellas que tengan los receptores apropiados en su membrana externa. Además, la resistencia de las bacterias a antibióticos no afecta a la actividad infecciosa del fago (Orlova, 2012).

#### 1.3.1 Estructura

Su tamaño oscila entre 20 - 200 nm aproximadamente, están formados por una cubierta proteica denominada cápside en cuyo interior se encuentra el material genético (ADN o ARN). Esta puede ser icosaédrica o filamentosa, y, además, puede estar unida a una cola, formada por un tallo central hueco envuelto por una vaina contráctil, según la estructura que presente se tratará de un determinado virus u otro (Domínguez Navarrete, 2020).

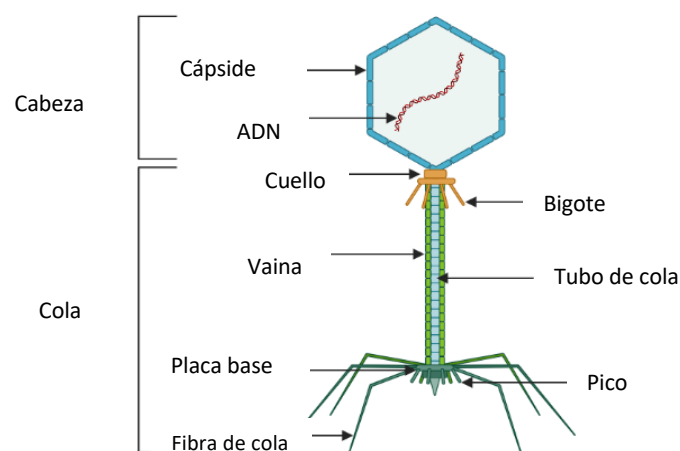


Figura 7. Estructura de los bacteriófagos (Ciclo de vida de los bacteriófagos, 2021).

### 1.3.2 Historia

En 1915, el bacteriólogo británico Frederick Twort descubrió que existían virus que eran capaces de destruir bacterias. Sin embargo, no fue hasta 1917, gracias al microbiólogo canadiense Félix d'Herelle cuando se descubren oficialmente los bacteriófagos, durante un brote de disentería en París. D'Herelle llevó a cabo diversos estudios y protocolos sobre bacteriófagos, donde defendía enérgicamente que se trataba de virus y no enzimas como pensaban muchos otros investigadores de su época (Sulakvelidze et al., 2001).

### 1.3.3 Mecanismo de acción

El proceso de infección también se conoce como ciclo de vida del fago, pudiendo ser de dos tipos: ciclo lítico o virulento, y ciclo lisogénico o temperado. En ambos, el proceso de infección comienza por el reconocimiento por parte del fago de la célula huésped, su anclaje a la membrana celular y posterior trasvase del material genético al interior de la célula, no siempre se combina, solo cuando es lisogénico que se integra en él. A partir de este punto es cuando se diferencian las dos estrategias en función del tipo de fago, según sea lítico o temperado (Figura 8) (Estornell et al., 2016).

En el ciclo lítico, el fago penetra en el interior de la célula hospedadora y hace uso de todos los recursos esenciales de la célula para producir nuevos fagos. De esta forma, la célula agota sus recursos, se debilita y estalla, provocándose así la lisis celular. Con esta lisis, quedan liberados centenares de fagos al exterior, los cuales pueden continuar con la infección a nuevas células, repitiendo dicho ciclo.

Por otro lado, el ciclo lisogénico se caracteriza por la integración del material genético del fago en el genoma de la célula huésped, dando nombre a lo que se conoce como profago, que no es un fago, pero posee el potencial para producirlos. La célula que alberga un profago es conocida como lisógena. La bacteria replicará su genoma con el ADN viral incluido, por tanto, se transmitirá a las células hijas. El fago queda en estado de latencia hasta que las condiciones del medio se vean deterioradas, momento en el



que se activan los profagos y comienza el ciclo lítico que finaliza con la lisis celular (Orlova, 2012).

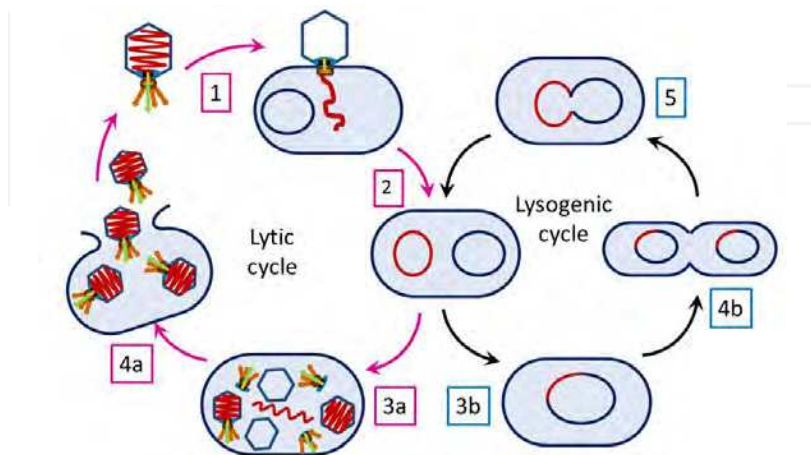


Figura 8. Ciclos de vida de bacteriófagos (Orlova, 2012).

Hoy en día, los bacteriófagos se consideran un recurso cada vez más investigado, y se postula como la alternativa potencial para hacer frente al grave problema de la resistencia a antibióticos.

En la siguiente tabla (Tabla 3) se resumen algunos ejemplos de bacteriófagos frente a bacterias resistentes a antibióticos.

Tabla 3. Bacteriófagos frente a bacterias resistentes a antibióticos (Elaboración propia).

Bacteriophage (endolisins)	Bacterie	MIC $\mu\text{g/mL}$	Reference
LysSi3	<i>Acinetobacter baumannii</i>	10	(Antonova et al., 2019)
LysAm24		0,5	(Antonova et al., 2019)
LysMK34		*	(Abdelkader et al., 2020)
LysECD7	<i>Escherichia coli</i>	0,5	(Antonova et al., 2019)
EL188	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50	(Briers et al., 2011)
KPO1K2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	**	(Chhibber et al., 2013)

\*LysMK34 tiene una actividad antibacteriana intrínseca de hasta 4,8 y 2,4 unidades logarítmicas para *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, respectivamente.

\*\* Es un fago productor de tipo t7 productor de depolimerasa, tiene efecto en el tracto urinario en 6 horas.

Existe un mecanismo de defensa de las bacterias frente a agentes exógenos como son los bacteriófagos. Se conoce como sistema CRISPR-Cas, un sistema inmune adaptativo que han desarrollado muchas bacterias, a través del cual son capaces de degradar el ADN de fagos mediante la acción de nucleasas específicas. Además, algunos de los fragmentos degradados son almacenados de forma que ante una futura invasión sean reconocidos. Esto supone un agravamiento del problema en cuestión, puesto que las bacterias además de generar resistencia a los antibióticos, también atacan a la alternativa a estos, los bacteriófagos (Chávez-Jacobo, 2018).

#### 1.4 Nanomateriales

Los nanomateriales antibióticos, conocidos comúnmente como “nanoantibióticos”, pueden ser metales, nanomateriales a base de carbono o incluso nanoemulsiones a base de tensioactivos. El término "nano", según la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), se refiere a cualquier producto con propiedades o fenómenos atribuibles a sus dimensiones, cuando dichas dimensiones se encuentran en el rango de nanoescala de 1 - 100 nm (Hemeg, 2017). Estos nanoantibióticos, presentan actividad antimicrobiana intrínseca, o elevan la eficacia y seguridad de la administración de antibióticos. Además, tienen la capacidad de evadir los mecanismos de resistencia existentes y son menos propensos a generar resistencias que los antibióticos convencionales. Así como también pueden erradicar bacterias en biopelículas (Huh and Kwon, 2011).

##### 1.4.1 Clasificación y tipos

###### I. Nanopartículas a base de metales

Las nanopartículas (NP) a base de metales pueden estar compuestas por metales puros o compuestos metálicos. Algunos a destacar serían NP de plata (Ag), NP de oro (Au), NP de aluminio (Al) y cobre (Cu), NP de óxido de zinc (ZnO) o NP de dióxido de titanio (TiO<sub>2</sub>), entre otros. El mecanismo de acción se caracteriza principalmente por la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), además del deterioro funcional de la membrana celular. Estudios han demostrado que estas nanopartículas son activas

frente a infecciones bacterianas resistentes a múltiples fármacos. Los NP de plata son los más utilizados actualmente, cuyo modo de acción es a través de la rotura de membranas por iones de plata lixiviados y la destrucción mediada por iones (Makabenta et al., 2021).

## II. Nanomateriales a base de carbono

Los nanomateriales a base de carbono incluyen nanotubos de carbono (CNT) y materiales como el fullereno  $C_{60}$ . Los CNT son nanoestructuras cilíndricas compuestas por átomos de carbono unidos covalentemente en matrices hexagonales. El fullereno  $C_{60}$  es una molécula estable formada por 60 átomos de carbono. Ambos presentan acción bactericida, la cual implica daños físicos y químicos mediante la producción de ROS entre otros mecanismos. En un estudio de investigación se demostró que eran capaces de impedir la formación de biofilms de *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Staphylococcus epidermidis* al bloquear la adhesión bacteriana (Makabenta et al., 2021).

## III. Nanocompuestos

Los nanocompuestos son híbridos de nanopartículas orgánicas e inorgánicas que generan de esta forma una sinergia con relación al espectro de acción (Makabenta et al., 2021).

## IV. Nanoemulsiones

Las nanoemulsiones son sistemas bifásicos, compuestos por mezcla de fase acuosa y oleosa, cuyo tamaño de gota es nanométrico. Suelen utilizarse para la encapsulación de compuestos bioactivos como son los antibióticos, aumentando así la estabilidad y solubilidad. El mecanismo de acción antibacteriano consiste en la disrupción de las membranas bacterianas (Makabenta et al., 2021).

Respecto a las nanopartículas (NPs) portadoras de antibióticos cabe destacar los nanomateriales poliméricos, liposomas y dendrímeros. Estas NPs constituyen una solución prometedora a los inconvenientes que presentan los antibióticos convencionales. Este modelo consiste en la incorporación del antibiótico libre en un

nanovehículo ya sea por encapsulación física, adsorción o conjugación química, mejorando así el perfil farmacocinético y el índice terapéutico respecto al antibiótico libre. Además de mejorar la solubilidad del fármaco, liberación controlada y sostenida, y circulación sistémica más prolongada. Los nanomateriales de esta forma protegen al fármaco de la degradación por enzimas o moléculas (Makabenta et al., 2021).

#### V. Nanopartículas poliméricas

La liberación controlada de fármacos mediante polímeros biocompatibles y biodegradables constituyó un gran avance en la medicina moderna. Las micelas poliméricas aumentan la solubilidad, estabilidad en fluidos biológicos, eficacia, y proporcionan mejoría en los perfiles farmacocinéticos de los fármacos.

Pueden ser naturales o sintéticos. Los naturales son utilizados para antimicrobianos catiónicos y los sintéticos tienen actividad similar a los péptidos antimicrobianos. Para la administración de antimicrobianos se han demostrado dos tipos de NP poliméricas: polímeros lineales y copolímeros de bloques anfifílicos. Los polímeros lineales se pueden presentar en nanocápsulas, cuya velocidad de liberación es controlada mediante una membrana, o nanoesferas sólidas, donde los fármacos se distribuyen homogéneamente. Se ha demostrado que la administración de agentes antimicrobianos en NP poliméricos genera una mayor eficacia terapéutica en el tratamiento de enfermedades infecciosas (Huh and Kwon, 2011).

#### VI. Liposomas

Los liposomas son vesículas compuestas por una bicapa de fosfolípidos con un núcleo acuoso. Si el fármaco es hidrófilo se almacenará en el interior del núcleo, mientras que si es hidrófobo puede ser atrapado por la membrana fosfolipídica. La estructura de bicapa lipídica se asemeja a la membrana celular, lo que facilita la unión a las bacterias (Huh and Kwon, 2011).

## VII. Dendrimeros

Los dendrimeros son polímeros con numerosas ramificaciones repetidas que se extienden desde un centro originando así una estructura tridimensional globular de capas concéntricas. Están compuestos por un núcleo, seguido de ramificaciones y grupos funcionales terminales. Según los grupos funcionales, adquieren carga iónica, pudiendo ser estos catiónicos o aniónicos.

Los fármacos con moléculas hidrofóbicas son encapsulados en el interior del dendrimer, aumentando su solubilidad. Por el contrario, las moléculas hidrófilas son capaces de unirse a la superficie de este por uniones covalentes, puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas, etc. (Bravo and Herrero, 2007).

En la siguiente figura (Figura 9) se muestran los diversos sistemas de administración de fármacos mediante nanopartículas.

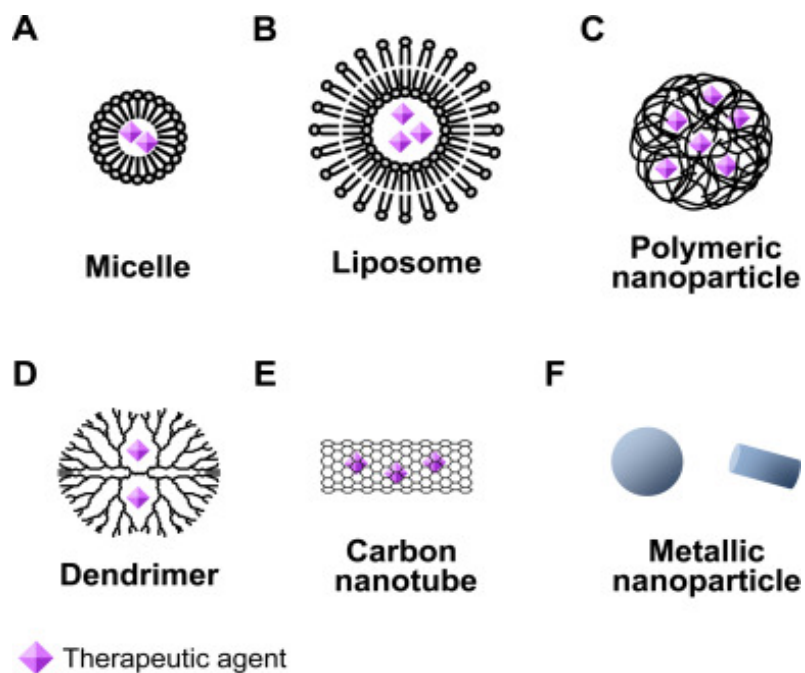


Figura 9. Sistemas de administración de fármacos mediados por nanopartículas  
(Matoba et al., 2017)

### 1.4.2 Mecanismo de acción

La acción bactericida de los nanomateriales puede tener lugar por diversos mecanismos (Figura 10):

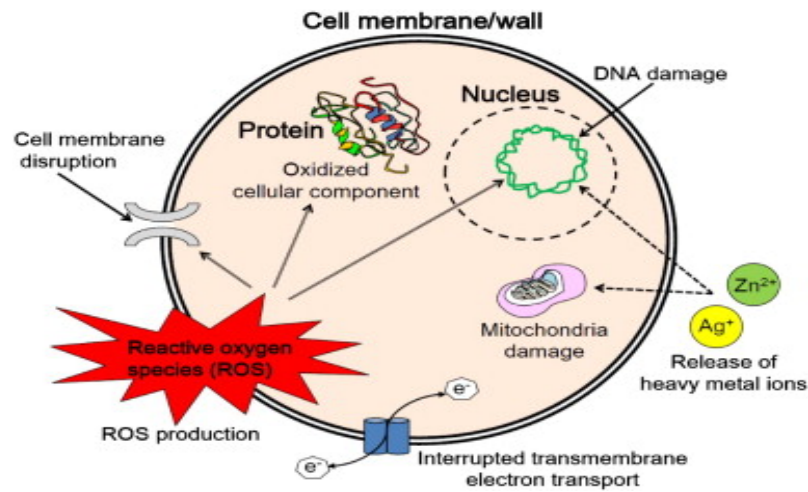


Figura 10. Mecanismos antimicrobianos de los nanomateriales (Huh and Kwon, 2011).

#### i. Rotura pared y membrana celular

Las bacterias están rodeadas por una envoltura que actúa como barrera física frente a agentes antimicrobianos. Normalmente, las superficies bacterianas son altamente polares y están cargadas negativamente, de forma que limitan el paso de antimicrobianos hidrófobos. Por este motivo, tanto la densidad de carga como la hidrofobicidad de superficie son factores fundamentales en el diseño de nanomateriales. Estas nanopartículas interactuarán electrostáticamente con las bacterias originando la rotura de la membrana y lisis celular (Makabenta et al., 2021).

#### ii. Generación de Radicales Libres de Oxígeno (ROS)

Los radicales libres de oxígeno o radicales libres son subproductos del metabolismo normal del oxígeno con un papel fundamental en la señalización celular. Sin embargo, la acumulación de estos origina lo que se conoce como estrés oxidativo, lo cual desencadena disfunciones metabólicas y daño a macromoléculas biológicas. La toxicidad de los nanomateriales es debido principalmente a la producción de ROS, tales como radical hidroxilo, anión superóxido y peróxido de hidrógeno. Su mecanismo de actuación es la inhibición de la replicación del ADN y síntesis de aminoácidos, daño a membranas celulares bacterianas mediante peroxidación lipídica, limitando de esta

forma la permeabilidad de la membrana y reprimiendo la fosforilación oxidativa (Hemeg, 2017).

iii. Liberación de iones metálicos y desorganización de la membrana bacteriana

La liberación de iones metálicos por parte de los NP es otro de los mecanismos utilizados contra las bacterias. Estas son sensibles a los iones, un ejemplo de ello son los NP de Ag y ZnO, que a través de la liberación de  $Ag^+$  y  $Zn^{++}$  ejercen la acción antibacteriana mediante la rotura de la membrana celular. Concretamente el ión  $Ag^+$  interactúa con los grupos sulfhidrilos de enzimas y otros constituyentes celulares haciéndolos disfuncionales. Además, en bacterias Gram positivas impide la síntesis de la pared celular. Por otro lado, el  $Cu^+$  ejerce su acción mediante la interacción con grupos amina y carboxilo en la superficie de las células microbianas (Hemeg, 2017).

En la Tabla 4 se resumen algunos efectos bactericidas por nanomateriales metálicos.

Tabla 4. Efectos bactericidas basados en nanomateriales metálicos (Elaboración propia basada en (Hemeg, 2017)).

NP	Bacteria	Efecto antimicrobiano
Ag	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Generación ROS, peroxidación lipídica, inhibición síntesis pared celular, aumento permeabilidad membrana.
Au	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Alteración cadena respiratoria, reducción actividad ATPasa, alteración membrana.
ZnO	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Generación ROS, inhibición de biopelícula, interacción membrana
Cu	<i>Escherichia coli</i>	Generación ROS, peroxidación lipídica, oxidación proteínas, degradación ADN.

iv. Daño a componentes intracelulares

Por último, otro de los mecanismos de acción destacables de los NP, es la alteración de procesos fundamentales para la función y supervivencia de las bacterias como son la homeostasis celular y las vías de señalización intracelular. Este daño puede ser originado tanto en el ADN como en la alteración de la expresión génica o síntesis de proteínas, llegando a causar incluso la muerte celular. Un ejemplo de ello son los AuNP funcionalizados con 4,6-diamino-2-pirimidinetiol (DAPT), generando Au-DAPT, nanopartícula capaz de inhibir la proliferación de cepas MDR de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* (Makabenta et al., 2021).

En conclusión, la nanotecnología ha constituido un verdadero avance en muchos de los campos de la ciencia, siendo los nanomateriales una alternativa viable para combatir a los microorganismos patógenos.

1.5 Ventajas e inconvenientes alternativas a antibióticos (Tabla 5, Tabla 6, Tabla 7).

Tabla 5. Ventajas y limitaciones péptidos antimicrobianos (Elaboración propia).

<b>PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS</b>	
<b>Ventajas</b>	<b>Limitaciones</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Amplio espectro de actividad</li><li>- Selectividad hacia dianas</li><li>- Rápido mecanismo de acción</li><li>- Bajo peso molecular</li><li>- Capacidad de acción sobre bacterias de crecimiento lento</li></ul> (Batoni et al., 2011)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Toxicidad sistémica</li><li>- Costes de fabricación</li><li>- Rápida degradación</li><li>- Baja biodisponibilidad</li></ul> (Drayton et al., 2020)



Tabla 6. Ventajas y limitaciones bacteriófagos (Elaboración propia).

<b>BACTERIÓFAGOS</b>	
<b>Ventajas</b>	<b>Limitaciones</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alta especificidad</li> <li>- Necesidad de dosis bajas</li> <li>- Rápida proliferación en bacterias hospedadoras</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sistema CRISPR-Cas</li> <li>- Posible transferencia horizontal de genes</li> <li>- Estabilidad</li> </ul>
(Mulani et al., 2019)	

Tabla 7. Ventajas y limitaciones nanomateriales (Elaboración propia).

<b>NANOMATERIALES</b>	
<b>Ventajas</b>	<b>Limitaciones</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liberación sostenida y controlada.</li> <li>- Solubilidad mejorada.</li> <li>- Distribución controlable.</li> </ul> <p>(Huh and Kwon, 2011)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Versatilidad estructural y funcional.</li> <li>- Terapia combinada sinérgica.</li> <li>- Pequeño tamaño.</li> </ul> <p>(Ranghar et al., 2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicidad cuestionable.</li> <li>- Dificultad en el avance de su investigación.</li> </ul> <p>(Huh and Kwon, 2011)</p>

A modo de resumen, en la siguiente imagen (Figura 11) se muestran las diferentes alternativas que se han discutido en este trabajo, es decir, péptidos antimicrobianos, fagos y nanomateriales esbozando los mecanismos de acción de cada uno de ellos. Además, no cabe descartar el uso combinado de estas alternativas, ya que, al ser sus mecanismos de acción completamente diferentes, es más difícil que las bacterias desarrollen resistencia simultánea a varios de estos tratamientos a la vez.

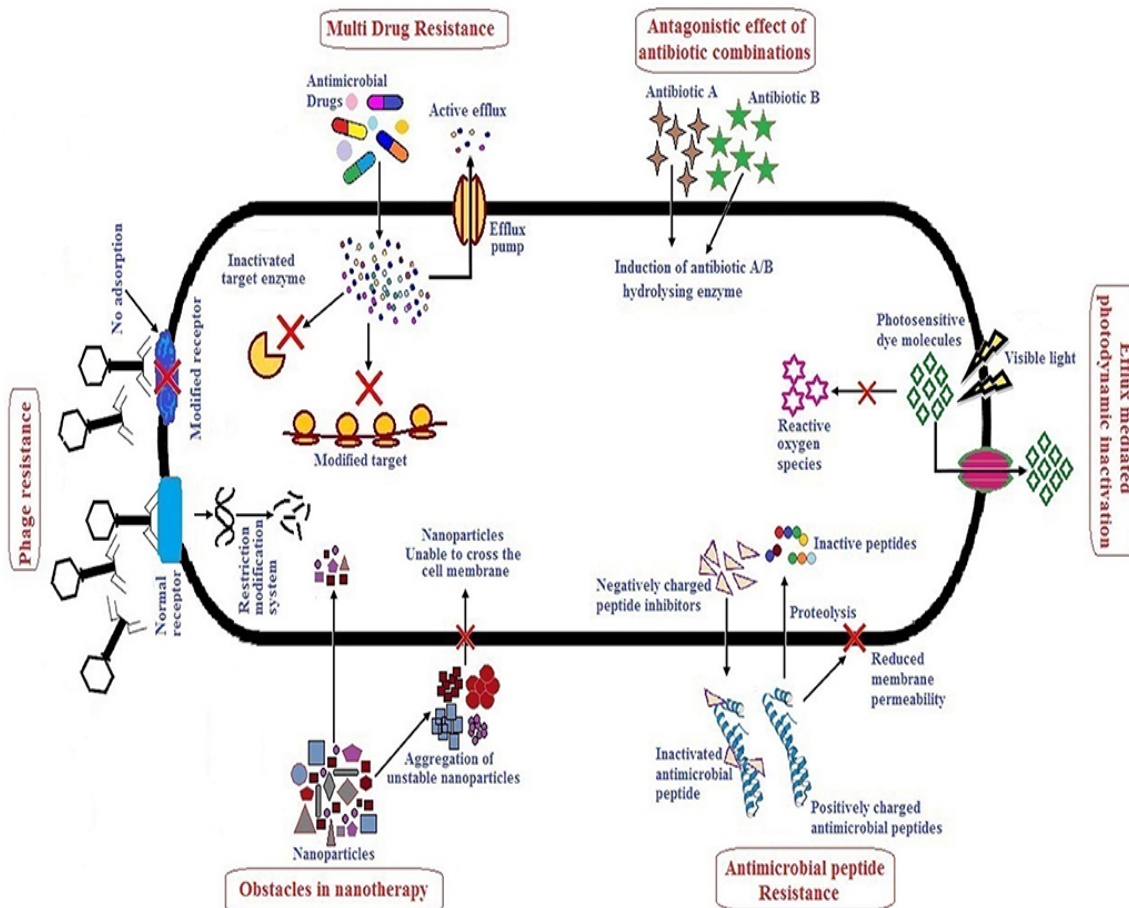


Figura 11. Principales desafíos de las terapia antibióticas (Mulani et al., 2019).

Por último, es necesario concienciar a la población de la importancia del correcto uso de los antibióticos:

- Utilizarlos únicamente frente a infecciones bacterianas, no víricas.
- Bajo prescripción médica y no automedicación.
- Completar el tratamiento, aunque se sienta mejoría.
- No conservar para próximo uso el antibiótico sobrante.

El uso adecuado de los antibióticos ayuda a tratar infecciones y dificulta la aparición de nuevas resistencias bacterianas. La forma en que los usemos en el día de hoy impacta en la efectividad el día de mañana.

## 5. CONCLUSIONES

- La efectividad de los antibióticos cada día es menor debido a la constante aparición de bacterias resistentes, a lo que se añade que aún no existe una alternativa viable a los antimicrobianos. Si no tomamos el control de la situación, en un futuro no muy lejano podría llegar a ser una de las principales causas de mortalidad en el mundo.
- Los péptidos antimicrobianos son proteínas que ejercen su acción antibiótica mediante la interacción con la membrana bacteriana. Por tanto, son una alternativa prometedora aún en fase de investigación. Su principal inconveniente es que no diferencia al patógeno de la célula hospedadora, provocando toxicidad en el hospedador.
- Los bacteriófagos son virus que tienen la capacidad de infectar bacterias específicamente, sin verse afectados por la resistencia a antibióticos. Por este motivo, es considerado como una potencial alternativa. Sin embargo, el sistema CRISPR-Cas de defensa bacteriana frente a los virus puede limitar su aplicación.
- Las nanopartículas, ejercen acción antibacteriana intrínseca o facilitan la acción de los antibióticos actuando como portadores de estos. Existe una gran diversidad en cuanto a tipos y mecanismo de acción.
- Se ha demostrado que el tratamiento con antibióticos en combinación ofrece muchas ventajas, principalmente, la sinergia entre ellos y la menor probabilidad de desarrollo de resistencia por parte del patógeno.
- Es importante destacar la importancia del control en el uso de antibióticos, tanto a nivel humano como animal; concienciando a la población del peligro que supone su uso excesivo.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

Abdelkader K, Gutiérrez D, Grimon D, Ruas-Madiedo P, Lood C, Lavigne R, et al. Lysin LysMK34 of *Acinetobacter baumannii* bacteriophage PMK34 has a turgor pressure-dependent intrinsic antibacterial activity and reverts colistin resistance. *Appl Environ Microbiol* 2020;86. <https://doi.org/10.1128/AEM.01311-20>.

Antonova N, Vasina D, Lendel A, Usachev E, Makarov V, Gintsburg A, et al. Broad Bactericidal Activity of the Myoviridae Bacteriophage Lysins LysAm24, LysECD7, and LysSi3 against Gram-Negative ESKAPE Pathogens. *Viruses* 2019;11:284. <https://doi.org/10.3390/v11030284>.

Arpornsuwan T, Paveenkittiporn W, Jaresitthikunchai J, Roytrakul S. BAMP-28 Antimicrobial Peptide Against Different MALDI Biotype of Carbapenam Resistant Enterobacteriaceae. *Int J Pept Res Ther* 2019;25:951–60. <https://doi.org/10.1007/s10989-018-9743-4>.

Bacteriófagos: pequeños grandes aliados en la lucha contra los patógenos alimentarios | Blog sobre seguridad alimentaria 2016. [Consultado en abril de 2021]. Disponible en <https://www.betelgeux.es/blog/2016/04/13/bacteriofagos-pequenos-grandes-aliados-en-la-lucha-contra-los-patogenos-alimentarios/>

Bahar AA, Ren D. Antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals* 2013;6:1543–75. <https://doi.org/10.3390/ph6121543>.

Batoni G, Maisetta G, Lisa Brancatisano F, Esin S, Campa M. Use of Antimicrobial Peptides Against Microbial Biofilms: Advantages and Limits. *Curr Med Chem* 2011;18:256–79. <https://doi.org/10.2174/092986711794088399>.

Belloso W. Historia de los antibióticos 2009;29 N°2. [https://www1.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias\\_attachs/47/documentos/7482\\_102-111-belloso.pdf](https://www1.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/7482_102-111-belloso.pdf)

Bravo-Osuna, Herrero-Vanrell. Potencial de dendrímeros como vehículos de fármacos en Oftalmología. Vol 82 N°2 2007. Disponible en <https://scielo.isciii.es/pdf/aseo/v82n2/editorial2.pdf>

Briers Y, Walmagh M, Lavigne R. Use of bacteriophage endolysin EL188 and outer membrane permeabilizers against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Appl Microbiol* 2011;110:778–85. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2010.04931.x>.

Chávez-Jacobo V. The genetic edition system CRISPR/Cas and its use as specific antimicrobial. TIP Rev Espec En Ciencias Químico-Biológicas 2018;21:116–23. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.2.5>.

Chhibber S, Nag D, Bansal S. Inhibiting biofilm formation by *Klebsiella pneumoniae* B5055 using an iron antagonizing molecule and a bacteriophage. BMC Microbiol 2013;13:174. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-174>.

Collignon PJ, McEwen SA. One health-its importance in helping to better control antimicrobial resistance. Trop Med Infect Dis 2019;4. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed4010022>.

Dancer SJ. Infection control in the post-antibiotic era. Healthc Infect 2013;18:51–60. <https://doi.org/10.1071/HI12042>.

Domínguez Navarrete N. Bacteriófagos. Rev La Fac Med Humana 2020;20:164–5. <https://doi.org/10.25176/rfmh.v20i1.2554>.

Drayton M, Kizhakkedath JN, Strau SK. Towards robust delivery of antimicrobial peptides to combat bacterial resistance. Molecules 2020;25. <https://doi.org/10.3390/molecules25133048>.

Durand GA, Raoult D, Dubourg G. Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. Int J Antimicrob Agents 2019;53:371–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.11.010>.

Gutiérrez P, Orduz S. Péptidos antimicrobianos: Estructura, función y aplicaciones. Actual Biológicas 2003;25:5–15. Disponible en <https://revistas.udea.edu.co/index.php/actbio/article/view/329497/20785935>

Hemeg HA. Nanomaterials for alternative antibacterial therapy. Int J Nanomedicine 2017;12:8211–25. <https://doi.org/10.2147/IJN.S132163>.

Huan Y, Kong Q, Mou H, Yi H. Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. Front Microbiol 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.582779>.

Huh AJ, Kwon YJ. “Nanoantibiotics”: A new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. J Control Release 2011;156:128–45. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.07.002>.

Izadpanah A, Gallo RL. Antimicrobial peptides. J Am Acad Dermatol 2005;52:381–90. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.08.026>.

IACG (Interagency Coordnation Group for Antimicrobial Resistance). No Podemos Esperar: Asegurar El Futuro Contra Las Infecciones Farmacorresistentes. Informe Para El Secretario General De Las Naciones Unidas, Abril de 2019. [Consultado en mayo de 2021]. Disponible en [https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG\\_final\\_report\\_ES.pdf?ua=1](https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_ES.pdf?ua=1)

La obtención de nuevos antibióticos: un reto importante. 2016. [Consultado en abril de 2021] Disponible en <https://elfarmaceutico.es/index.php/la-revista/secciones-de-la-revista-el-farmaceutico/item/7599-la-obtencion-de-nuevos-antibioticos-un-reto-importante#.YL5PvTYzba3>

Laws M, Shaaban A, Rahman KM. Antibiotic resistance breakers: current approaches and future directions. *FEMS Microbiol Rev* 2019;014:490–516. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz014>.

Life Cycle of Bacteriophage|Lysogenic Cycle|Induction. 2021 [Consultado en abril de 2021] Disponible en <https://www.ahmadcoaching.com/2021/02/life-cycle-of-bacteriophage-lytic-lysogenic-induction.html>

Makabenta JM V., Nabawy A, Li CH, Schmidt-Malan S, Patel R, Rotello VM. Nanomaterial-based therapeutics for antibiotic-resistant bacterial infections. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:23–36. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0420-1>.

Matoba T, Koga J ichiro, Nakano K, Egashira K, Tsutsui H. Nanoparticle-mediated drug delivery system for atherosclerotic cardiovascular disease. *J Cardiol* 2017;70:206–11. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.03.005>.

Moreno M C, González E R, Beltrán C. Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. *Rev Otorrinolaringol y Cirugía Cabeza y Cuello* 2009;69:185–92. <https://doi.org/10.4067/s0718-48162009000200014>.

Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: A review. *Front Microbiol* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>.

Mwangi J, Yin Y, Wang G, Yang M, Li Y, Zhang Z, et al. The antimicrobial peptide ZY4 combats multidrugresistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116:26516–22. <https://doi.org/10.1073/pnas.1909585117>.

Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos. [Consultado en febrero de 2021]. Disponible en [https://www.who.int/topics/antimicrobial\\_resistance/es/](https://www.who.int/topics/antimicrobial_resistance/es/)

Orlova E V. Bacteriophages and their structural organ-isation. InTech; 2012. Disponible en <https://cdn.intechopen.com/pdfs/32276.pdf>

Pérez RMD. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. Inf OrmaciónTerapeutica Del Sist Nac Salud 1998;22:57–67. Disponible en <https://www.msrebs.gob.es/fr/biblioPublic/publicaciones/docs/bacterias.pdf>

Peters BM, Shirtliff ME, Jabra-Rizk MA. Antimicrobial Peptides: Primeval Molecules or Future Drugs? 2010;10. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001067>.

Ranghar S, Sirohi P, Verma P, Agarwal V. BRAZILIAN ARCHIVES OF BIOLOGY AND TECHNOLOGY Nanoparticle-based Drug Delivery Systems: Promising Approaches Against Infections. Arch Biol Technol V 2014;57:209–22. Disponible en <https://www.scielo.br/j/babt/a/DdtNzrygN7WPR4CtNhKgSLc/?lang=en>

Resistencia a los antibióticos, un grave problema de salud. 2019. [Consultado en junio de 2021] Disponible en [https://www.65ymas.com/salud/medicina-general/quiero-saber-resistencia-antibioticos\\_10727\\_102.html](https://www.65ymas.com/salud/medicina-general/quiero-saber-resistencia-antibioticos_10727_102.html)

Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/2475067>.

Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris J. Bacteriophage therapy. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:649–59. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.3.649-659.2001>.

Wu G, Wu P, Xue X, Yan X, Liu S, Zhang C, et al. Application of S-thanatin, an antimicrobial peptide derived from thanatin, in mouse model of *Klebsiella pneumoniae* infection. Peptides 2013;45:73–7. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.04.012>.

Zhang R, Wang Z, Tian Y, Yin Q, Cheng X, Lian M, et al. Efficacy of Antimicrobial Peptide DP7, Designed by Machine-Learning Method, Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Front Microbiol 2019;10:1175. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01175>.

