



Universidad Autónoma del Estado de México
Centro Universitario Amecameca

Licenciatura en Medicina Veterinaria y Zootecnia

Protocolo de Tesina

Resistencia bacteriana a los antibióticos,
consecuencias y terapias alternas a su uso
en los animales de producción.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO
VETERINARIO ZOOTECNISTA
PRESENTA:

MARTIN SIERRA CARMONA

DIRECTORES:

DRA. VIRGINIA GUADALUPE GARCÍA RUBIO

DR. JUAN JOSÉ OJEDA CARRASCO

Amecameca, Estado de México, noviembre de 2023.

Índice

1	Introducción	1
2	Justificación	3
3	Objetivos	4
4	Revisión bibliográfica	5
4.1	4.1.1 Definición de bacterias	5
	4.1.2 Clasificación de bacteria	10
	4.1.3 Fisiopatología de las bacterias	12
4.2	Clasificación de los antibióticos	13
	4.2.1 Inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana	14
	4.2.2 Modificadores de la permeabilidad de la membrana	15
	4.2.3 Inhibidores de la síntesis de proteína	17
	4.2.4 Alteración de las enzimas topoisomerasas y síntesis de ADN	19
	4.2.5 Inhibidores de la síntesis de ácido fólico	21
4.3	Resistencia bacteriana a los antibióticos	22
	4.3.1 Resistencia Natural / Resistencia intrínseca	24
	4.3.2 Resistencia Adquirida	25
	4.3.2.1 Mutaciones de genes cromosómicos	26
	4.3.2.2 Transferencia horizontal de genes	27
	4.3.2.3 Adquisición de plásmidos	28
	4.3.2.4 Adquisición de transposones	29
	4.3.2.5 Adquisición de integrones	30
	4.3.2.6 Mecanismos de acción	31
	4.3.2.7 Reducción de la permeabilidad de membranas	31
	4.3.2.8 Eliminación activa por bombas de eflujo	32
	4.3.2.9 Modificación o inactivación enzimática	33
	4.3.2.10 Modificación del sitio diana	34

	4.3.2.11 Sistema Quorum Sensing (QS)	34
	4.3.2.12. Formación de biofilm	35
4.4	Organizaciones que participan para la prevención de la resistencia bacteriana a los antibióticos	36
4.5	Situación mundial de la resistencia bacteriana a los antibióticos	37
4.6	Situación en México de la resistencia bacteriana a los antibióticos	42
4.7	Consecuencias de las resistencias bacterianas a los antibióticos	45
4.8	Estrategias para contener la resistencia bacteriana a los antibióticos	47
4.9	Terapias alternas al uso de antibióticos convencionales	49
	4.9.1 Péptidos antimicrobianos (PAM)	50
	4.9.2 Compuestos antibiofilms e Inhibidores del sistema Quorum Sensing	53
	4.9.3 Inhibidores de las bombas de eflujo (IBE)	56
	4.9.4 Bacteriófagos	61
	4.9.5 Terapia con anticuerpos monoclonales	63
	4.9.6 Vacunas	67
5	Comentario final	71
6	Referencias	72

Índice de Cuadros y Figuras

Figura 1	Ventas destinadas a especies productoras de alimentos, de las diversas clases de antimicrobianos veterinarios	41
Figura 2	Situación comercial de México en la compra de antibióticos	45
Cuadro 1	Componentes naturales como inhibidoras de Bombas de eflujo contra Bombas de eflujo de la familia MFS	58

1. Introducción

Uno de los grandes logros de la medicina son los antibióticos debido a su gran trabajo para combatir enfermedades bacterianas que antes no era posible tratar y llegaban a ser mortales, salvando así la vida de miles de personas y animales (Alós, 2015); sin embargo, a lo largo de los años estos medicamentos han ido perdiendo su eficacia debido a un fenómeno llamado resistencia bacteriana, esto ha provocado problemas tanto para el bienestar animal como el de los seres humanos debido a la reducción de opciones terapéuticas. La resistencia a los antibióticos es un problema mundial que requiere acción urgente, por ello organizaciones internacionales que son autoridades internacionales en asuntos de sanidad humana y animal han advertido sobre esta problemática así mismo han implementado planes de acción con la finalidad de contener la resistencia bacteriana a los antibióticos y fomentar el correcto uso de estos, algunas de ellas son: la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA, fundada como OIE), y la Organización Mundial de la Salud (OMS), esto lo realizan a través de herramientas científicas y normas gubernamentales que se han ido estableciendo con el paso del tiempo, se ha advertido que si no hay un uso prudente de estos medicamentos, la resistencia bacteriana será cada vez más rápida (Arias, 2016).

Se ha observado que el uso de antibióticos en animales terrestres o acuáticos puede llegar a ocasionar problemas debido a la generación de cepas de bacterias resistentes que pueden sobrevivir a las condiciones ambientales, esto provoca que haya una alta probabilidad de que las bacterias, incluidos los patógenos zoonóticos, pueden intercambiarse entre animales y humanos principalmente a través del contacto directo, pero también a través del polvo, los aerosoles o los alimentos (Schwarz *et al.*, 2017). Las bacterias se vuelven resistentes a los antibióticos debido a que son organismos vivos y como todo organismo busca la supervivencia de su especie por ello tienen que adaptarse para sobrevivir a las condiciones adversas, esto lo logran por mutaciones genéticas y transferencia de genes de resistencia a

los antibióticos, y por medio de la selección natural nuevas variantes pueden prosperar y propagarse (Iglesias, 2019).

La prevención, así como el uso adecuado de los antibióticos es lo que debe promoverse en los próximos años ya que se ha comprobado que los animales que viven en un constante estrés o en condiciones de poca higiene son más propensos a presentar enfermedades. Es importante destacar que más del 60% de las enfermedades que afectan al ser humano tienen un origen animal, por eso es necesario trabajar con nuevos métodos para evitar la resistencia bacteriana en humanos y animales. Los antibióticos son indispensables para la salud animal y no es una opción dejar de usarlos siempre y cuando se justifique su uso para proteger la sanidad y el bienestar animal por ende la prevención de enfermedades que puedan transmitirse al hombre, por lo anterior es de importancia realizar una revisión bibliográfica para describir la situación de la resistencia bacteriana a los antibióticos, sus consecuencias y las terapias alternas a su uso, en los animales de producción (Lindmeier, 2017).

2. Justificación

La resistencia bacteriana en ultimas década se ha vuelto un tema de importancia a nivel mundial ya que afecta a humanos, animales, plantas y ecosistemas; en medicina veterinaria llega a ser un problema debido a la dificultad para tratar enfermedades causadas por agentes bacterianos ya que cada vez es más frecuente que los medicamentos que salen al mercado tengan un periodo de utilidad más corto; lo que dificulta y retrasa la recuperación de los animales, esto desencadena otros problemas para los productores y consumidores ya que los dueños de la unidades de producción pecuaria tienen que invertir para detectar animales enfermos, como en adquirir tratamientos más agresivos para los animales, además de establecer medidas para que la enfermedad no se siga propagando, lo que provoca que la producción se atrase, los productos pecuarios escaseen y se eleve su precio de venta y en última instancia, la muerte de los animales, lo que significa pérdidas económicas para los productores, sin mencionar el riesgo de contraer las enfermedades de etiología bacteriana por parte del personal que trabaja atendiendo a los animales.

En la actualidad se intentan implementar nuevas alternativas para combatir la resistencia bacteriana aunque la mayoría de ellas siguen en investigación se espera que en un futuro puedan ser usadas en los tratamientos; sin embargo, se tiene que seguir fomentando las acciones que las organizaciones internacionales encargadas dictan para el buen uso de los antibióticos, como protocolos de acción que deben seguirse, con la finalidad de retrasar la resistencia bacteriana, la cual es un gran desafío ya que esta ha provocado un aumento considerable en el número de muertes a nivel mundial; hay una corresponsabilidad de los profesionales de la salud humana y los médicos veterinarios para colaborar con ello, en primer lugar, informándose sobre los agentes resistentes y en segundo lugar, observando lo que estas organizaciones vayan actualizando sobre el uso de los antibióticos tanto en la práctica clínica como en la producción animal.

3. Objetivos

Objetivo general:

Realizar una revisión bibliográfica para describir la situación de la resistencia bacteriana a los antibióticos, sus consecuencias y las terapias alternas a su uso, en los animales de producción.

Objetivos particulares:

- Revisar bases de datos para acceder a reportes sobre la resistencia bacteriana a antibióticos a nivel global (mundial) y en México.
- Describir las estrategias y protocolos de acción que han implementado las organizaciones internacionales que asesoran en salud humana y animal para contener la resistencia bacteriana a los antibióticos.
- Describir cada una de las terapias alternas para combatir la resistencia bacteriana.

4. Revisión Bibliográfica

4.1.1 Definición y estructuras de las bacterias

Las bacterias son microorganismos unicelulares que se encuentran en cualquier ambiente, además pueden tomar un papel patogénico con riesgo de dañar la salud del individuo, también puede tomar un propósito simbiótico es decir que mantienen el equilibrio del organismo para proporcionar energía. Se han clasificado en el grupo de las procariotas, en otras palabras, no poseen un núcleo verdadero y su material genético se encuentra en el citoplasma, además de carecer de algunos organelos como mitocondrias, cloroplastos y aparato del Golgi (Molina y Manjarrez, 2015). Aunque poseen una estructura sencilla, las bacterias tienen formas diferentes en que se pueden encontrar como cocos, bacilos y espirilos, su estructura se compone por una cápsula, pared celular, membrana celular, pili, flagelos, citoplasma, cromosomas y esporas (Stuart, 1999).

La cápsula es un elemento de la bacteria que se encuentra fuera de la pared celular, su función es acumular material mucoso para formar una barrera que se pueda adherir a la bacteria (Beveridge, 1988). Un gran porcentaje de las cápsulas son de origen polisacárido además, de estar constituidas por heteropolisacáridos aniónicos, los cuales son estructuras repetidas de aminoácidos y ácido urónicos, estas estructuras tienen diferentes funciones para el crecimiento y multiplicación de la bacteria como la protección de agentes nocivos, la capacidad de invasión de la bacteria patógena; es decir, las bacterias con cápsula tienen mejor defensa contra agentes nocivos y mejoran el funcionamiento de las células fagocitarias del sistema inmune, debido a que la cápsula rechaza la unión del fagocito a la célula bacteriana; y aunque hay muchas que no cuentan con cápsulas, aquellas que la tienen pueden perderlas por mutaciones sin que ello tenga ningún efecto sobre el crecimiento en condiciones de laboratorio; sin embargo, las cápsulas confieren varias ventajas a las bacterias cuando están en un hábitat adecuado (García-Bayona y Comstock, 2018).

La pared celular es una estructura que solo se presenta en células procariotas y se compone principalmente de peptidoglucano, esta estructura es rígida y le da forma a la célula, además de rodear la membrana citoplásmica. El peptidoglucano es un enorme polímero de disacáridos reticulados por cadenas cortas de monómeros de aminoácidos idénticos. El esqueleto de la molécula de peptidoglucano está compuesto por dos derivados de la glucosa: N-acetilglucosamina (NAG) y ácido N-acetilmurámico (NAM) con un pentapéptido que sale del NAM y varía ligeramente entre las bacterias. Las cadenas NAG y NAM trabajan dentro del citosol de la bacteria formando una unión con los inter péptidos y son enviados hacia la membrana citoplasmática gracias al bactoprenol el cual es un lípido que se encarga de la síntesis del peptidoglucano. El interior de las bacterias es muy parecido; sin embargo, hay métodos que ayudan a diferenciarlas por el exterior y se dividen en dos grupos principales, Gram positivas y Gram negativas debido a que la pared celular puede brindar una adherencia a las tinciones y a sitios de unión para virus o antimicrobianos que puedan atacarlas (Mollinedo y González, 2014).

La membrana celular es una estructura delgada compuesta de una bicapa de fosfolípidos con proteínas y enzimas intercaladas, funciona como una barrera selectiva para la entrada y salida de nutrientes y sustancias de desecho (Perea, 2013). Las principales funciones de la membrana citoplasmática son actuar como barrera osmótica, servir como sitio de permeabilidad selectiva, ser el sitio de actividad de los citocromos para la generación de fuerza motriz, sintetizar la pared celular y constituir un sitio de implantación para el cromosoma (Stuart, 1999). La membrana se encuentra unida por enlaces de hidrógeno, lo cual crea reacciones hidrofóbicas y catiónicas provocando que el calcio y el magnesio se unan con fosfolípidos de carga negativa (Pírez y Mota, 2006). Las proteínas son las estructuras más abundantes en la membrana bacteriana, ya que cuentan con una concentración más alta que la membrana de la célula eucariota. La diferencia entre la membrana bacteriana y animal se refleja por la ausencia de esteroides a excepción de los micoplasmas que son agentes que si los presentan (Mollinedo y Gonzales, 2014).

El citoplasma es un compuesto acuoso que está encapsulado por la membrana bacteriana, carece de algunos organelos que pueden encontrarse en células eucariotas como son plásmidos, cloroplastos y mitocondrias, pero a su vez contiene otras sustancias para que realicen funciones de replicación para la creación de energía como las proteínas, nucleótidos, sales, vitaminas, aminoácidos, carbohidratos, e iones disueltos (Erraqui, 2021). Las bacterias a menudo almacenan materiales de reserva en forma de gránulos insolubles en el citoplasma, sus principales funciones son crear reacciones biosintéticas y degradativas precisas incluida la síntesis de proteínas, transportar materiales de desecho hacia el exterior y eliminar partículas extrañas de la célula, todos estos procesos están directamente relacionados con la expansión y el crecimiento celular ya que se crea una replicación y transcripción del ADN en el citoplasma (López-Pliego y Castañeda, 2022).

El cromosoma bacteriano se encuentra dentro del citoplasma es una sola molécula circular de ADN de doble cadena que contiene toda la información genética de la bacteria; debido a que no hay presencia de núcleo como en las células eucariotas; el tamaño de esta molécula varía según la especie bacteriana entre $0,1 \times 10^9$ a 8×10^9 Dalton, el cromosoma representa el punto donde las reacciones químicas comenzaran a encargarse del desarrollo y crecimiento bacteriano. Estos mecanismos brindan funciones esenciales para que la célula pueda transmitir información genética que ayudara a promover la multiplicación de la bacteria y que las estructuras de los ácidos nucleicos puedan ser las mismas que para cualquier otra célula, ya que se crean estructuras de azúcares y fosfatos constantemente en toda la bacteria (Perea, 2013).

Los pilis son estructuras externas muy delgadas y rígidas, representan un polímero de la proteína denominada pilina, en comparación con los flagelos estos son más cortos, se ubican en la superficie de muchas bacterias en especial de Gram negativas; no obstante, esta estructura también ha podido ser identificada en bacterias Gram positivas. Tienen diferentes funciones como la capacidad de realizar transferencia de material genético entre bacterias de igual o distinta especie, la

evasión del sistema inmune, agregación bacteriana y producción de biofilms (Hernández, 2021).

Las fimbrias pueden encontrarse presentes en toda la superficie de la célula o situadas sólo en los polos, pueden estar tanto en bacterias Gram negativas como Gram positivas; su rol más común es el de mediar el contacto entre bacterias y tejidos del hospedero durante la infección, aunque el contacto entre bacterias y otras superficies llegan a ser una generación de fuerza mecánica para ejercer motilidad favoreciendo la formación de microcolonias para así transportar material genético entre bacterias o facilitar la infección de la célula (Hospenthal *et al.* 2017).

Mientras que los flagelos son estructuras que tienen la función de proporcionar movimiento a las bacterias en los diferentes medios en que se encuentre, pero en especial los acuosos. Los flagelos son estructuras largas y finas de unos 20 nm de diámetro, se encuentran anclados a la célula por uno de sus extremos, su disposición varía según la especie bacteriana y puede clasificarse en polar o lateral, aunque ambos presentan la misma estructura. Debido a que los flagelos logran desplazar a la bacteria, estas son capaces de transportarse de manera continua en ambientes acuosos, viscosos o semi-sólidos, pero lo harán de diferente manera, ya que existen dos tipos de movimientos natatorios conocidos como swimming y swarming (Supanitsky, 2022).

El swimming es un tipo de movimiento dependiente en el que las células se desplazan de manera individual, formando halos concéntricos en medios acuosos; por otro lado, el swarming es un movimiento multicelular coordinado de las bacterias sobre superficies semi sólidas, en el que las células sufren un proceso de diferenciación morfológica, convirtiéndose en células especializadas, hiperflageladas, y generalmente más alargadas (Harshey, 2003).

Las endosporas son la forma en la que las bacterias sobreviven a condiciones adversas en un medio, constituyen una fuente de contaminación y transmisión de enfermedades ya que desempeñan una función importante en la epidemiología de ciertas enfermedades. Las endosporas se forman en el citoplasma mediante un mecanismo denominado esporulación donde el material genético se protege en una capa gruesa de peptidoglucano recubierta con ácido dipicolínico y calcio (Sanchez-Calderon, 2023).

Cuando la endospora madura se libera al exterior; son muy resistentes al ambiente ya que están rodeadas por varias capas gruesas, la parte interna de la espora está rodeada por una membrana celular y una pared delgada continuando con una envoltura concéntrica laminada y gruesa que se le llamada corteza (León y Duque, 2019).

Los ribosomas son organelos compuestos por ácido ribonucleico (ARN) cuya función principal es la traducción de la información genética que se sintetiza por las proteínas a partir de un ARN mensajero (ARNm). Los ribosomas contienen alrededor del 80% del ácido ribonucleico (ARN) total de las células. Son organelos complejos y en bacterias están formados por más de 50 proteínas distintas y moléculas de (ARN), se dividen en subunidad mayor y subunidad menor, en células procariotas poseen un coeficiente de sedimentación (CS) que equivale a 50S y 30S, respectivamente, al mismo tiempo la subunidad mayor está compuesta por 31 proteínas y ARN ribosómico (rARN) 5S y 23S, mientras que la subunidad menor está formada por 21 proteínas y rARN 16S. Estas dos subunidades, 30S y 50S, se unen formando un ribosoma con un CS de 70S. la finalidad de que esta célula incluya muchos ribosomas refleja de manera significativa la síntesis de proteínas en el metabolismo celular (Suurbach, 2016).

4.1.2. Clasificación de las bacterias

Existen diferentes maneras en las que se clasifican a estos microorganismos ya sea por su forma, tinción o manera en la que se alimentan. Si se habla de su morfología existen diferencias entre ellas ya que están los cocos, bacilos y espirilos, los cocos son bacterias que presentan una forma esférica su tamaño oscila entre los 0,8 a 1,0 micrómetros (μ) y pueden presentar diversas formas, son el producto de dos factores importantes; la preferencia de las células al mantenerse unidas una vez sucedida la división y los planos en que se presenta la división celular, estas agrupaciones pueden ser en forma de diplococos, tétradas, sarcinas, racimos y cadenas (Vargas y Alvin, 2014).

Los bacilos son bacterias cilíndricas en forma de bastón, largos y delgados, pequeños y gruesos, es posible que puedan presentar alteraciones en sus extremos pudiendo ser rectos, afilados o redondeados, forman agrupaciones bastante heterogéneas por su variedad de subtipos morfológicos, al igual que los cocos, pueden presentar varias formas según la tendencia también pueden hallarse aisladas o en grupo, muchos de ellos presentan formas segmentadas y otras pueden encontrarse como diplobacilos o estreptobacilos (Molina y Manjarrez, 2015).

Mientras que los espirilos son bacterias cuya forma presenta una o más curvaturas, algunas pueden presentarse en forma de hélices, dentro de este grupo se encuentran los vibrios que son espirilos bastante cortos, presentan la forma de una coma y las espiroquetas que son de una forma helicoidal, pero a diferencia de los espirilos, poseen un cuerpo flexible que les ayuda a desplazarse con sus filamentos o flagelos periplasmáticos, lo que provoca que puedan dar movimientos alrededor de ellas mismas (Vargas y Kuno, 2015).

La tinción de Gram permite clasificar a las bacterias en dos grupos, las Gram positivas y Gram negativas las diferentes coloraciones que obtienen los dos tipos de bacterias tiene que ver con la composición de la pared celular, las bacterias Gram positivas se tiñen de un color violeta, esto ocurre ya que su pared es más gruesa, se componen de peptidoglucano y mureina, además de tener la capacidad de ser impermeable, mientras las bacterias Gram negativas adquieren un color rojo ya que

tienen una capa más delgada de peptidoglucano y una capa de lipoproteínas, lipopolisacáridos y lípidos que se puede deshacer con la decoloración. Para realizar la tinción se necesita de cinco soluciones agua destilada, cristal violeta, lugol, alcohol-acetona y safranina. Las bacterias se fijan con calor sobre el portaobjetos o también puede dejar secar, se tiñen con cristal violeta, que es un colorante que se precipita con lugol, después se elimina el exceso de colorante lavando el portaobjetos con un decolorante cuya base puede ser alcohol-acetona y agua posteriormente se añade el colorante de safranina para que funcione de contraste y tiña las células decoloradas (Rodríguez y Arenas, 2018).

La manera en la que las bacterias obtienen su energía es otra forma de clasificar a estos microorganismos, algunos de ellos logran conseguir nutrientes creando macromoléculas estructurales y funcionales, mientras que otros sirven como fuente de energía, algunos más como receptores finales de electrones sin ser incorporados directamente al material celular; con relación a la manera en que las bacterias obtienen energía las podemos clasificar en dos grupos los fotótrofos que son aquellos que utilizan la energía electromagnética (luz) para su desarrollo, quimiótrofos que obtienen su energía a partir de la oxidación de compuestos químicos, y que a su vez se subdividen en quimiolitótrofos que logran oxidar compuestos inorgánicos para obtener energía y quimiorganótrofos los cuales oxidan compuestos orgánicos para su crecimiento, mientras que el otro grupo se agrupan con respecto a la obtención de energía por medio de la fuente de carbono se les conoce como autótrofos a los microorganismos que usan el CO_2 para crecer, sintetizando sus materiales a partir de sustancias inorgánicas sencillas y los heterótrofos que serían aquellos que utilizan los compuestos orgánicos para su desarrollo y crecimiento (Caycedo *et al.*, 2021).

4.1.3. Fisiopatología de las bacterias

Las bacterias tienen diferentes mecanismos de patogenicidad que se activan cuando superan las defensas de su hospedero, existen procesos físicos y químicos que las bacterias tienen para desarrollar patologías; se siguen estudiando ya que no todas las bacterias invaden al organismo de la misma manera, por ello es importante el desarrollo de nuevos medicamentos con mecanismos específicos para combatir a estos agentes, algunos de los mecanismos patógenos que tienen las bacterias son la transmisibilidad, adhesión a las células hospedadoras, la persistencia e invasión de las células a tejidos, toxigenicidad y capacidad para escapar o sobrevivir al sistema inmunitario del hospedador (Solórzano, 2018).

Son procesos complejos que suponen la replicación de todas las estructuras y componentes celulares a partir de nutrientes del exterior esto comprende el comienzo de los procesos infecciosos y los mecanismos que provocan la aparición de los signos de la enfermedad (Moredo y Carriquiriborde, 2019).

Las puertas de entrada para muchas bacterias son las mucosas, la piel o las membranas, un gran porcentaje de estos agentes logran adherirse a las células del hospedador provocando así el inicio de la enfermedad. Una vez que la bacteria llega a un sitio de infección primario provocará un daño mediante la liberación de toxinas estas actuarán a distancia en otros tejidos, pero sin provocar en un principio los signos de la enfermedad ya que el desarrollo de esta dependerá de muchos factores (Fariñas y Martínez-Martínez, 2013).

Cuando la bacteria consigue entrar en el organismo del hospedero, se une a las células de un tejido, ya que la mayoría de las bacterias cuentan con medios de fijación, a esto se le conoce como adherencia y es necesaria para la bacteria, ya que si no se adhieren, suelen ser eliminadas por secreciones mucosas o por células especializadas de la línea blanca del sistema inmune, si logran evadir esas líneas de defensa comienza su multiplicación y diseminación a través del torrente sanguíneo donde el agente puede causar una infección transitoria o persistente; la bacteriemia permite la diseminación de las bacterias en los órganos diana que son adecuados para su proliferación (Cárdenas *et al.*, 2014).

4.2. Clasificación de los antibióticos

Los antibióticos son fármacos que tienen la capacidad de inhibir y destruir a las bacterias que causan alguna patología en el hospedero, pueden administrarse por vía oral, endovenosa, intramuscular, inhalatoria o tópica (Russell, 1999). Con base a lo descrito los antibióticos se dividen en dos grupos estos son los bacteriostáticos y bactericidas el primero inhibe temporalmente la división y la multiplicación bacteriana, el segundo causa la muerte de estas mismas, esto lo logra ya que ataca la integridad de su organismo, se consideran como sustancias con diferente comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, ya que tienen que enfocarse en una acción específica sobre alguna estructura o función del agente, poseen un alto potencial biológico que si se trabaja en pequeñas concentraciones y con un tiempo correcto de retiro tendrá buenos resultados para la eliminación de las bacterias y al mismo tiempo evitar toxicidad para el organismo (Seija y Vignoli, 2006).

No existe el antibiótico ideal; sin embargo, debe seguirse ciertas reglas al momento de utilizar uno, como saber identificar las características de los microorganismos bacterianos sospechosos o confirmados, identificar la prevalencia de mecanismos de resistencia a los antibióticos en microorganismos bacterianos, la habilidad para alcanzar el sitio de infección a una concentración eficaz, las especies animales y su potencial para el consumo humano, la dosis así como la duración del tratamiento y vía de administración de formulaciones antibióticas disponibles. Los antibióticos se clasifican según por su mecanismo de acción ya que actúan de manera diferente entre ellos mismos, cada uno tiene distintos procesos con los que atacan al agente infeccioso y sitios diana o blanco específicos; las diversas regiones de ataque antibacteriano son: los inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana, modificación de la permeabilidad de la membrana celular, inhibición de la síntesis de proteína, alteración de las enzimas topoisomerasas y síntesis de ADN e inhibición de la síntesis de ácido fólico (Murray *et al.*, 2017).

4.2.1. Inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana

El éxito de los antibióticos se debe a su forma de atacar selectivamente la pared celular de las bacterias, debido a que la célula bacteriana y la célula animal difieren tanto en la estructura como de sus rutas biocinéticas que se dan en su interior (Collado, 2019). La cubierta más externa de esta pared celular está formada por carbohidratos y ciertas proteínas que juntas establecen el determinante antigénico que difiere de una especie a otra y causa adherencia a ciertas células diana. La siguiente barrera lo constituye una capa de peptidoglicano cuya estructura evita que sea atacado por las enzimas peptidasas especialmente en el tracto intestinal (Molina y Manjarrez, 2015).

Hoy en día los antibióticos β -lactámicos son el grupo más representativo de inhibidores de la síntesis de la pared celular bacteriana, en este grupo de antibióticos se incluyen las penicilinas, las cefalosporinas, carbapenemes, y monobactamicos (Treviño y Molina, 2022). Los antibióticos que trabajan inhibiendo la síntesis de la pared celular tienen que realizar un mecanismo de acción bactericida; los β -lactámicos llegan a ser más efectivos en bacterias Gram positivas que en Gram negativas ya que las primeras al tener una pared bacteriana más grande es más fácil para el fármaco entrar, al contrario de las Gram negativas que están cubiertas por una membrana externa y su pared es más delgada lo que dificulta la entrada del fármaco para que pueda a realizar su acción (Hamon *et al.*, 2021).

Dentro de la pared celular se encuentran enzimas llamadas transpeptidasas o proteínas fijadoras de penicilina (PBP) que se unen a los monómeros de mureína ya que es necesaria para el ensamblaje de la bacteria, las transpeptidasas son el sitio diana de los β - lactámicos, ya que tiene una gran afinidad provocando que la pared bacteriana se debilite como consiguiente se forme una ruptura en la pared celular debido a la presión osmótica del exterior de la bacteria, para que este proceso sea exitoso se requiere que el lugar donde se localice sea de una concentración isotónica o hipotónica lo que favorece al estallido celular, cuando la pared se pierde y todo el interior de la bacteria se destruye la ausencia de esta

estructura condiciona a la muerte de la bacteria debido a la elevación del gradiente de osmolaridad creando enzimas hidrolíticas produciendo autólisis de la bacteria (Calvo y Martínez-Martínez, 2009).

Otro grupo de medicamentos que también tiene efectos en la pared bacteriana son los glucopéptidos; sin embargo, ellos tienen su efecto un paso previo a la transpeptidasas, estos medicamentos actúan inhibiendo la transglucosilasa que es una enzima que se encarga de la degradación del peptidoglicano como consecuencia de inhibirla el peptidoglicano no se elonga esto ocurre por la unión de D- alanina D- alanina para formar cadenas primarias del peptidoglucano para posteriormente la transpeptidasa puedan adherirse y provocar un daño celular, otras funciones que pueden realizar son dañar el ARN mensajero (ARNm) y también pueden dañar la membrana celular (Corbel y Rabaud, 2022).

Finalmente los inhibidores de la síntesis de β -lactamasas son fármacos que no tienen acción como tal en la pared celular ya que se adhieren a las β -lactamasas y no las dejan libres esta es una enzima que la bacteria produce como respuesta a los antibióticos β -lactámicos y provoca que los fármacos no puedan ejercer su acción creando resistencia a estos medicamentos, estos fármacos tienen un efecto que es irreversible lo que permite su combinación con β -lactámicos para que su acción sea potenciada (Ávila, 2019).

4.2.2. Modificadores de la permeabilidad de la membrana

Los modificadores de la permeabilidad actúan a nivel de la membrana citoplasmática tienen una acción bactericida causando daño irreversible en la membrana de la bacteria. Las sustancias que modifican la estructura cambian la permeabilidad y producen la salida de iones de potasio, estructuras vitales para la vida bacteriana. Existen agentes antimicrobianos que se dirigen directamente a un componente de la membrana citoplasmática bacteriana que pueden actuar tanto en bacterias Gram negativas como en Gram positivas, muchos de estos son péptidos cíclicos con un sitio capaz de unirse a un componente lipídico, esta unión dirige a

los antibióticos con las bacterias, para evitar la toxicidad para las células del hospedero (Deguisa *et al.*, 2022).

Una de las razones por las que la membrana bacteriana es un objetivo atractivo para los antibióticos es que la membrana bacteriana está expuesta de manera diferente a la membrana celular de un mamífero esto implica que los lípidos aniónicos estén expuestos en la superficie de la membrana bacteriana, mientras que, en las membranas de células animal no lo presentan, los lípidos aniónicos son secuestrados a la monocapa que mira hacia el interior de la célula. Por esta razón, muchos de los agentes antimicrobianos son catiónicos por lo que tienen mayor selectividad por las membranas bacterianas, además, de que los antimicrobianos pueden unirse mejor a bacterias Gram negativas ya que estas cuentan con dos membranas una interna y externa bloqueando así el paso de solutos entre el periplasma y el exterior de la célula (Troncoso *et al.*, 2017).

En este mecanismo de acción se encuentran las polimixinas y daptomicina, las polimixinas se fijan dónde están los fosfolípidos ya que cuentan con una carga positiva y con interacciones hidrofóbicas, destruyendo la membrana por un efecto detergente aumentando la permeabilidad provocando la muerte de la bacteria, este medicamento actúa mejor en bacterias Gram negativas debido a que poseen dos membranas una interna y una externa lo que facilita la llegada del fármaco (Freitas, 2022). La daptomicina es un lipopéptido que actúa directamente en el transportador de la membrana citoplasmática, se une causando una despolarización de la membrana con alteración del potencial eléctrico y salida de iones de potasio al exterior, lo que lleva a una inhibición de proteínas, ADN y ARN dentro del citoplasma provocando la muerte bacteriana (Lorenzo *et al.*, 2011).

Existen otros fármacos que también actúan a nivel de la membrana estos son los poliénicos, ionóforos y los formadores de poros, los primeros se llegan a utilizar cuando hay presencia de hongos, los últimos forman poros dentro de la membrana plasmática para que puedan ingresar diferentes componentes del exterior favoreciendo al estrellamiento de la bacteria (Calvo, Martínez- Martínez, 2009).

4.2.3. Inhibidores de la síntesis de proteína

Un inhibidor de la síntesis de proteínas es una sustancia que detiene el crecimiento de las células que conducen directamente a la generación de nuevas proteínas. La síntesis proteica es uno de los procesos más afectados por la acción de los antimicrobianos, y su inhibición selectiva es posible gracias a las diferencias estructurales entre los ribosomas bacterianos y eucariotas. Estos antibióticos tienen una acción bacteriostática y proporcionar una toxicidad selectiva hacia las bacterias; no obstante, a concentraciones elevadas los antibióticos que inhiben la síntesis proteica bacteriana pueden también ejercer una acción bactericida en ellas, interfiriendo con la síntesis de proteínas en células eucariotas (Stuart, 1999).

Las bacterias realizan síntesis proteica mediante el empleo de ribosomas 70S, estos mismos se fragmentan y están formados por dos subunidades llamadas 30S y la 50S que contienen ARN ribosómico (ARNr 16S en la subunidad 30S, y ARNr 5S y ARNr 23S en la subunidad 50S) (Calvo y Martínez-Martínez, 2009). Los fármacos que se encuentran en este grupo son los aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas, aunque los tres grupos inhiban la síntesis de proteínas cada uno lo hace de diferente manera.

Los aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteína de la subunidad 30S además, deben tener una acción sinérgica con algún β -lactámico ya que por sí solo no puede entrar a través de la pared celular ya que es muy gruesa para él, esto en el caso de la bacterias Gram positivas mientras que en las bacterias Gram negativas pueden atravesar por difusión pasiva. Estos antibióticos cuentan con carga positiva lo que facilita su mecanismo de acción ya que se pueden adherir a proteínas que les ayuden atravesar el espacio de la membrana celular donde se enlazan con magnesio (Mg) y calcio (Ca), el antibiótico interacciona con estos elementos provocando una alteración iónica lo que provoca rupturas transitorias en la membrana celular donde el fármaco ingresa (Alfandari y Cannesson, 2016).

Una vez dentro de la membrana citoplasmática el fármaco altera el transporte de electrones de la bacteria que le producirá ATP provocando que cuando el oxígeno atraviese la membrana celular para la obtención de energía, el fármaco se pueda unir a él para así ingresar a la subunidad 30S provocando la inhibición del ARN mensajero (ARNm), bloqueando así la producción de la síntesis de proteínas, mientras que las proteínas que se quedaron a la mitad del proceso de síntesis, el antibiótico provoca una lectura errónea de la cadena proteica o también, puede hacer que se lleve a cabo una producción prematura, lo que da como resultado proteínas inútiles y al no haber proteínas que se encargan de realizar adecuadamente la síntesis de energía, terminaran afectando la funcionalidad y deteriorando la integridad de toda la bacteria provocando así su muerte (Rodríguez, 2002).

Mientras que las tetraciclinas también inhiben la subunidad 30S, tienen algunas diferencias al momento de atacar bacterias Gram positivas y Gram negativas, en las primeras logran cruzar la membrana externa a través de porinas a través de difusión pasiva y llegan al citoplasma gracias a un mecanismo dependiente de energía, mientras que en la segunda cuenta con dos fases, pasiva y activa, cuando logra atravesar la membrana citoplasmática se une de forma reversible a la subunidad 30S, en ella se encuentra tres sitios de acción A, P y E, produciendo un bloqueo de la entrada de ARN transferasa esto provoca que la síntesis de proteína en el sitio A sea bloqueado por las tetraciclinas, cuando el ARN de transferencia quiera unirse al ARN mensajero no podrá ya que el sitio A ya está ocupado por la tetraciclinas (Vicente y Pérez-Trallero, 2010).

Los macrólidos se encargan de inhibir la subunidad 50S también existen tres puntos de acción A, P y E, el fármaco llega al sitio A provocando que el ARN de transferencia quiera interactuar con el sitio A provocando que el antibiótico no le permita realizar la síntesis proteica bloqueando el crecimiento de la cadena de aminoácidos en el túnel de salida del péptido, otro mecanismo de acción que tienen es la inhibición de la translocación bacteriana, esto ocurre ya que la transpeptidasa se encuentra en el sitio P, provocando así la síntesis de una cadena peptídica que

se cree una inhibición de las cadenas peptídicas lo que da como resultado cadenas disfuncionales (McCoy *et al.*, 2011).

4.2.4. Alteración de las enzimas topoisomerasas y síntesis de ADN

El código genético de la bacteria es fundamental para su transcripción y replicación ya que en él se sintetizan proteínas que mandan mensajes al ARNm para formar correctamente el código de ADN en las bacterias, la replicación y la transcripción pasa por varias fases con la ayuda de diferentes enzimas y sustratos, una de ellas es la enzima ADN girasa es una topoisomerasa que se encarga de generar el superenrollamiento negativo durante el proceso de transcripción en el cromosoma bacteriano provocando su condensación para la división celular (Macancela, 2018).

La transcripción comienza cuando la ARN polimerasa se une a una secuencia llamada promotor cerca del inicio de un gen a través de las proteínas auxiliares utilizando una de las cadenas de ADN como plantilla para hacer una nueva molécula de ARN complementaria. Sin embargo, con la ayuda de los antibióticos inhibidores de las síntesis de ADN pueden evitar este proceso, dentro de este grupo se incluyen las quinolonas y las rifampicinas que actúan en enzimas que participan en los procesos de transcripción y replicación, y los nitroimidazoles y nitrofuranos que actúan directamente sobre el ADN (Reyes, 2023).

Las quinolonas son antibióticos que ofrecen muchos beneficios ya que tienen un alto potencial de ataque, un amplio volumen de distribución y una baja presencia de efectos adversos (Chávez *et al.*, 2015). Son efectivos contra bacterias aeróbicas Gram negativas y Gram positivas, ya que con el paso del tiempo se han perfeccionado ya que las primeras generaciones tenían más efectos adversos y atacaba a menos especies bacterianas pero fueron surgiendo nuevas generaciones al público mostrándose más potentes y con un espectro más amplio contra agentes bacterianos un ejemplo de esto son las fluoroquinolonas que fueron el resultado de agregar un átomo de flúor en posición 6 y de un grupo piperazínico o pirrolidínico en posición 7, este método logro incrementar la potencia y el espectro de actividad del ADN girasa (Orden y de la Fuente, 2001).

Las quinolonas interactúan en sitios diferentes, pero están relacionados dentro de una misma célula para generar sus efectos, en bacterias Gram negativas penetran a través de las porinas que son proteínas integrales de la membrana bacteriana, aunque también pueden atravesar la bicapa lipídica, llegando hasta el citoplasma, mientras que en bacterias Gram positivas pueden penetrar directamente en la envoltura celular hasta alcanzar el citoplasma, ya que su objetivo es inhibir la actividad del ADN girasa que es clave para la replicación y transcripción del ADN (Álvarez *et al.*, 2015).

El ADN topoisomerasa II y la topoisomerasa IV son enzimas separadoras de cromosomas entrelazadas para la replicación del ADN, constan de dos pares de subunidades, la GyrA y GyrB en el caso del ADN girasa, y las subunidades ParC y ParE refiriéndose a la topoisomerasa IV. Ambas enzimas son topoisomerasas tipo II, esto quiere decir que actúan cortando ambas hebras de la cadena de ADN, pasándolo de un segmento a otro a través de la ruptura, y volviendo a unir los extremos libres (Molina, 2015).

La topoisomerasa IV contribuye al superenrollamiento positivo que la posiciona por delante de la cadena del gen mientras que la segunda realiza un superenrollamiento y se coloca detrás de la cadena de ADN, este mecanismo es necesario para detener el crecimiento del gen ya que participa en la segregación de cromosomas para posteriormente evitar la división bacteriana. La buena distribución en tejidos y órganos han hecho que las quinolonas sean una buena opción para animales y humanos; sin embargo, debido al excesivo uso de estos fármacos amenazan con dejar a la familia de las quinolonas ineficaz para tratar infecciones (Seija y Vignoli, 2006).

El uso de quinolonas en animales es un tema de importancia de salud pública ya que puede contribuir al desarrollo de resistencia bacteriana de bacterias transmitidas por alimentos como *Salmonella*, *Campylobacter* o *Escherichia coli*. Los datos sobre las cantidades utilizadas se obtienen de los sistemas de vigilancia activa, principalmente en países desarrollados; sin embargo, los países de mediano y bajo desarrollo cuentan con poca información de seguimiento sistematizado de los

antibióticos esto dificulta la información para determinar las cantidades y los riesgos potenciales de las quinolonas para la salud animal y humana (Millanao *et al.*, 2021).

Mientras que los nitroimidazoles son profármacos que viajan a través de la membrana bacteriana hasta llegar al citoplasma por difusión pasiva donde se une a la cadena de ADN provocando la ruptura de enlaces en la cadena de ADN provocando que no haya replicación de la bacteria (Macancela, 2018).

Las rifampicinas tienen otro sitio de acción bloqueando la síntesis del ARN bacteriano fijándose en la ARN polimerasa que se encargaba de realizar la copia de ADN lo que hacia esa enzima es tomar el ARNm y provocar la síntesis para la replicación de la bacteria a nivel de la subunidad β codificada por el gen *rpoB*. Al fijarse directamente a esta enzima, ya es eficaz a bajas concentraciones y, al contrario que la mayoría de los antibióticos no interfiere con la ARN-polimerasa de los mamíferos (Dutertre *et al.*, 2017).

4.4.5. Inhibidores de la síntesis de ácido fólico

Los inhibidores de la síntesis de ácido fólico están compuestos sintéticamente y se derivan del paraaminobencenosulfamida, son estructuras que contienen un núcleo de benceno con un grupo amino (NH_2) y otra amida (SO_2NH_2) estos compuestos se les conoce como sulfamidas, inhiben la forma de revertir la enzima dihidrofolato reductasa bacteriana (Treviño y Mollina, 2022).

La sulfonamidas son análogos estructurales del ácido paraaminobenzoico (PABA), la acción de estos medicamentos es bacteriostático y es reversible en presencia de exceso de PABA, esto impide que las bacterias realicen de manera normal la síntesis de ácido fólico, las sulfamidas inhiben la dihidropteroico sintetasa, la enzima bacteriana que incorpora a PABA en el ácido dihidropteroico, el cual es precursor inmediato del ácido fólico bloqueando la síntesis de ácido dihidrofólico y reduciendo la cantidad de ácido tetrahidrofólico metabólicamente activo, un mecanismo en la síntesis de purinas, timidina y ADN. La acción de las sulfamidas es antagonizada

por el PABA y sus derivados proporcionan los componentes necesarios para el crecimiento bacteriano (Gallardo, 2015).

Mientras que el trimetoprim tiene mayor afinidad para la enzima dehidrofolato reductasa y al unirse a ella inhibe la síntesis de tetrahidrofolatos necesarios para la síntesis de ADN, ARN y proteínas de la pared celular bacteriana. Aunque como muchos antibióticos se han visto afectados por la resistencia bacteriana y ya no tienen la misma eficacia que en un principio, uno de los factores de resistencia es por los plásmidos específicos que portan genes de resistencia a las sulfamidas que codifican una hidopteroico sintetasa y es muy resistente al proceso de los fármacos, debido a que tienen una afinidad 10,000 veces menos que la enzima normal codificada por el cromosoma (Valsecia, 2000).

4.3. Resistencia a los antibióticos

La resistencia a los antimicrobianos se ha convertido en un reto de importancia global debido a la preocupación que desata ya que se espera que en un futuro los medicamentos ya no tengan efecto en enfermedades de origen bacteriano causando un problema grave para la salud pública, los antibióticos no solo eliminan a bacterias sensibles sino que también influyen en el mecanismo de variación genética promoviendo intercambios de genes entre bacterias de la misma o diferentes especies bacteriana incrementando la transferencia de genes de resistencia. Los patógenos bacterianos siguen siendo una de las causas más importantes de muerte tanto en humanos como en animales, pero gracias a la introducción de los antibióticos en la década de los cuarenta en el siglo pasado lograron la reducción de la tasa de mortalidad de muchos de estos agentes bacterianos (Alos, 2015).

Sin embargo, después de la introducción de los primeros antibióticos, rápidamente comenzaron a aparecer los reportes de resistencia a dichos compuestos por parte de las bacterias, a través de diferentes mecanismos de acción, el mismo Alexander Fleming quien fue la persona que desarrolló el primer antibiótico, ya había advertido acerca de los riesgos de la resistencia bacteriana (Espinosa *et al.*, 2019).

A diferencia de la medicina humana, los antibióticos en los animales se utilizan para dos diferentes propósitos, uno para el control de infecciones bacterianas en animales destinados a la producción de alimentos y el otro como promotores de crecimiento animal, este último es muy criticado y sometido a diversas investigaciones muchos especialistas creen que esta práctica podría ser una de las causantes en el incremento de resistencia bacteriana administrados en la medicina humana provocando que los alimentos de origen animal que fueron tratados terapéuticamente con antibióticos puedan contener residuos que si se incorporan al organismo del hombre fomentaran igualmente la aparición de microorganismos resistentes para el ser humano (Vivanco, 2016).

Mientras el uso de antibióticos para el control de infecciones bacterianas llega a utilizarse en sistemas intensivos de producción animal ya que se han encontrado problemas asociados, como zoonosis, contaminación de alimentos e infecciones causadas por heridas mal tratadas, ante estos problemas la forma de tratar las enfermedades ha sido la administración de antibióticos en una gran cantidad de animales de manera simultánea, sin separar animales enfermos de los sanos, varios autores mencionan que no es la mejor opción debido a que estos medicamentos que son utilizados en la salud humana y animal llegan a ser excretados y pueden llegar a diferentes ambientes como suelos, aguas, plantas y seres vivos esto implica una alteración de la función y estructura de las especies bacterianas que en ellos habitan esto es una acción que facilita la selección, el desarrollo y la diseminación de la resistencia (Sánchez *et al.*, 2012).

Es una amenaza para los trabajadores que se encuentran en este sector, aumentando así los reportes asociados con problemas zoonosis y como consecuencia resistencia bacteriana por el uso excesivo de antibióticos, debido a los costos de desarrollo, los antibióticos que se utilizan en medicina veterinaria son los mismos que en medicina humana; a excepción de algunos que se utilizan en la producción animal como tilosina, tiamulina, tilmicosina, ceftiofur, tulatromicina, gamitromicina, tildipirosina (Muñoz, 2018).

El aumento de la resistencia antimicrobiana tanto de bacterias comensales como patógenas ha causado que en los últimos años que las autoridades sanitarias hayan restringido el uso de muchos fármacos en producción animal y ha provocado que los investigadores y productores tengan que hallar nuevas alternativas sostenibles con actividad antimicrobiana para su utilización en el sector agropecuario. Las bacterias son capaces de desarrollar mecanismos de resistencia, de los más importantes son los intrínsecos y adquiridos, consisten fundamentalmente en la producción de enzimas bacterianas que inactivan los antibióticos o en la aparición de modificaciones que impiden la llegada del fármaco al sitio diana o en la alteración del propio sitio diana (Schwarz *et al.*, 2017).

La resistencia adquirida se basa en mutaciones mediadoras de resistencia o en genes de resistencia móviles, mientras que las resistencias naturales son de un carácter constante de cepas de una misma especie bacteriana y es un mecanismo permanente, determinado genéticamente y sin correlación con la dosis de antibiótico. Las infecciones se logran mediante tratamientos, aplicación metafiláctica o profiláctica de antimicrobianos (Pérez y Robles, 2013).

4.3.1. Resistencia natural/ intrínseca

La resistencia natural o intrínseca es un mecanismo específico de las bacterias de una misma especie y se le considera permanente, se denomina resistencia intrínseca a todos aquellos mecanismos de defensa que se encuentran en la célula de forma natural; este tipo de resistencia existe incluso antes de la aparición de los antibióticos, ya que las bacterias por medio de la transmisión vertical le heredan los genes de resistencia a su descendencia, esto les permite un alto grado de adaptabilidad a su entorno (Fuente-Salcido *et al.*, 2015).

La resistencia intrínseca se debe a factores como a la carencia del objetivo o sitio diana para la acción del antibiótico, la incapacidad del fármaco para ingresar al microorganismo y a la presencia de enzimas bacterianas que inactivan al fármaco, en esta última la producción de enzimas que inactivan a los antibióticos y modifican

la llegada del fármaco a su punto de acción interrumpen la función del antibiótico, este tipo de resistencia es muy clara en los micoplasmas, ya que son bacterias que carecen de pared celular y, por lo tanto, no son sensibles a la acción de los β -lactámicos (Bisso-Andrade, 2018).

La disminución de la permeabilidad de la membrana es un mecanismo de resistencia intrínseca ya que sirve como separadora y provee una barrera entre el ambiente externo y el citoplasma; esto sugiere que hay más flexibilidad entre la membrana y le permite ser menos permeable, al disminuir la permeabilidad, decrece la fluidez teniendo efectos determinantes en su estructura y su actividad. Para evitar esto y como una forma de auto preservación, las bacterias Gram negativas crearon una estructura externa adicional que sirve como barrera permeable retardando potencialmente las sustancias tóxicas que puedan entrar (Mancuso *et al.*, 2021). Un ejemplo de este proceso sería la incapacidad de acción de la penicilina G en bacterias Gram negativas ya que al poseer una pared celular más delgada y de estar protegida por una membrana externa de porinas imposibilitan la entrada del medicamento para que realice su acción en el sitio blanco (Oromí, 2000).

4.3.2. Resistencia adquirida

La resistencia adquirida es una característica propia de las bacterias, que por naturaleza es sensible a un antibiótico pero que ha sido modificada genéticamente ya sea por mutación o por adquisición de genes de resistencia. Las mutaciones generadas en los genes codifican a las porinas que trae como consecuencia el bloqueo del ingreso del antibiótico al interior del microorganismo. Por otro lado, la adquisición de genes de resistencia es a partir de una cepa perteneciente a una especie idéntica, esto es dado por plásmidos, transposones e integrones (Rivera *et al.*, 2012).

Los principales cambios que sufre la bacteria suceden en su morfología y funcionalidad, seguido de modificaciones a nivel extracelular, después pasando a la pared celular y a la membrana bacteriana, para posteriormente terminar con los

cambios intracelulares y genéticos. Los cambios que suceden en el genoma de la bacteria son mutaciones específicas y pérdidas de material genético, estos son mecanismos para su supervivencia, además se considera como una organización estructural para llevar a cabo los principales mecanismos de resistencia bacteriana de importancia clínica que terminan en fallas terapéuticas (Teixeira *et al.*, 2019).

4.3.2.1. Mutaciones de genes cromosómicos

Las mutaciones de genes cromosómicos son la secuencia de bases del ácido nucleico de las bacterias, es decir, ADN bacteriano modificado debido a factores endógenos o ambientales, produciendo una mutación que da lugar a resistencia bacteriana y ésta puede ser transmitida a su descendencia. La base genética de este tipo de mutaciones demuestra que los antibióticos seleccionan los genes mutantes resistentes que surgen en una determinada población, o sea, el fármaco inhibe o mata a las bacterias sensibles, pero no afecta a los individuos resistentes que aparecen por mutación espontánea, estos se multiplican y pasan a ser la población dominante (Torrades, 2001).

Se debe considerar que las características genéticas de las bacterias favorecen el desarrollo de resistencia, ellas tienen un único cromosoma de modo que cualquier alteración en la hebra del DNA puede inducir cambios en su comportamiento. El genoma bacteriano tiene plasticidad y varía entre la estabilidad e inestabilidad, permitiéndole adaptarse y protegerse de infecciones por fagos ya que es una capacidad de sobrevivencia y resistencia a los antimicrobianos (Troncoso *et al.*, 2017).

El cromosoma bacteriano es suficientemente largo como para formar muchos lazos circulares, que como tales pueden superenrollarse formando una serie de dominios topológicos independientes. Esta organización en dominios colabora a la compactación general del genoma bacteriano e impide que, con la ruptura de una hebra (en cualquier sitio del cromosoma) se pierda el superenrollamiento total, manteniendo la energía almacenada. Las bacterias poseen enzimas

(topoisomerasas) capaces de alterar la estructura del ADN, modificando su superenrollamiento. Estas topoisomerasas actúan agregando o eliminando vueltas superhelicoidales y cumplen un rol importante en los procesos de replicación y transcripción del ADN. Además, es interesante mencionar que algunas de las topoisomerasas como la ADN girasa, son el sitio blanco de acción de los antibióticos (González-Benítez, 2023).

4.3.2.2. Transferencia horizontal de genes

Esta nueva adquisición de genes puede ser intracelular, como la transferencia de un gen de un plásmido al cromosoma bacteriano o intercelular, a esto se le conoce como transferencia de genes horizontal, ocurre a través de cualquiera de los siguientes mecanismos: transformación, transducción y conjugación, son específicos de la célula bacteriana. Esta transferencia permite que otras generaciones y también a otras especies bacterianas, puedan adquirir resistencia a uno o varios medicamentos sin necesidad de haber estado en contacto con ellos (Espinosa *et al.*, 2019).

La transformación es el proceso mediante el cual las bacterias atrapan ADN libre ingresando a la célula del microorganismo liberándolo al ambiente, para posteriormente, integrarlo a su genoma. Este proceso promueve la internalización (activa) al citosol bacteriano del ADN extracelular, Las proteínas de competencia que permiten la internalización de ADN extracelular ambiental, se encargan del ensamble de aquellos microorganismos donde se llevara a cabo la recombinación genética, cuando una bacteria es capaz unirse a una molécula de ADN y transformarla se les denomina como competentes, algunas son naturalmente transformables, aunque este mecanismo juega un papel importante en el ambiente no es tan común como la conjugación (Martínez-Ezquerro, 2020).

Mientras que la transducción, implica la transferencia de ADN de una bacteria a otra a través de un virus, ya que estos tienen la capacidad de infectarlas, a estos virus se les conoce como bacteriófagos, la transducción puede ser generalizada o

especializada y pueden transferir un fragmento de ADN bacteriano a otro. El virus bacteriano, ingresa a bacterias susceptibles, induciendo una nucleasa, que destruye el cromosoma bacteriano cuando se forma el ADN vírico con sus proteínas de envoltura. Algunas de estas proteínas incluyen ADN fragmentado bacteriano que infecta a una nueva bacteria administrando nuevos genes, entre ellos los causantes de la resistencia bacteriana a los antibióticos. La transducción es un mecanismo de transferencia muy eficaz, pero debido a la estrecha especificidad de la relación virus-bacteria está limitada a intercambios entre microorganismos filogenéticamente (Escobar, 2015).

Finalmente, la conjugación es un importante mecanismo de intercambio genético entre bacterias ya que requiere que la cepa donadora se una a la cepa receptora mediante un pili sexual, estos son elementos proteicos tubulares de comunicación entre bacterias. Este modo de transferencia ha sido descrito en la mayoría de las especies bacterianas y es responsable de la mayoría de las transferencias horizontales, cuando se hace el intercambio cromosómico adquieren resistencia a través de la hebra transferida mientras que la donante conserva esta misma propiedad por medio de la información contenida en la hebra conservada. Ambas bacterias, la donante y la receptora, sintetizan la hebra complementaria, de modo que al final de la conjugación cada uno de los microorganismos posee una doble hebra de ADN estos elementos al momento de intercambiar su material genético pueden ir incluir genes de resistencia como plásmidos, integrones y transposones. lo que amplía notablemente la resistencia (Oromí, 2000).

4.3.2.3. Adquisición de plásmidos

Los plásmidos son fragmentos de ADN extracromosómicos que contiene genes de resistencia y poseen la capacidad de replicarse de forma independiente a la célula bacteriana, coexisten de manera estable con los cromosomas y se destacan como impulsores de la transferencia horizontal de genes (HGT) en la evolución bacteriana. Los plásmidos tienen un papel importante en la resistencia bacteriana ya que transfieren rasgos beneficiosos entre especies de bacterias ya que mientras la

bacteria puede estar en un proceso de reposo, el plásmido se replica provocando que así que su estructura contenga un gen de resistencia y pueda intercambiarlo cuando la bacteria llegue a replicarse, esto aumentara la posibilidad de que estos plásmidos transmitan sus mecanismos de resistencia a la progenie bacteriana (Pérez-Cano, 2013).

Se han descrito tanto plásmidos circulares como lineales los primeros han sido más investigados que los segundos ya que son más abundantes en las bacterias, esto probablemente refleja la relativa facilidad con la que se pueden separar del cromosoma bacteriano; al igual que los plásmidos circulares, los plásmidos lineales son a menudo capaces de conjugarse. Los plásmidos que albergan genes de conjugación se denominan conjugativos mientras que los plásmidos que sólo contienen un origen de transferencia, pero no genes de conjugación se denominan movilizables, ya que pueden hacer uso de las funciones de conjugación de los plásmidos para transferirse a un nuevo hospedero (Santos- López, 2016).

Si un gen de resistencia está en un plásmido conjugativo o movilizable, entonces tiene el potencial de transferirse a nuevos huéspedes, algunos plásmidos tienen un amplio rango de hospedador y pueden transferirse entre diferentes especies, mientras que otros tienen un rango de hospederos mucho más estrecho y son específicos de un género o especie, en estas circunstancias el plásmido puede perderse. Sin embargo, si contiene un gen de resistencia en un transposón, este elemento genético puede translocarse al cromosoma bacteriano y mantenerse en ausencia del plásmido. Por lo tanto, un plásmido puede contribuir a la propagación de la resistencia sin necesidad de mantenerse en un hospedero bacteriano (Ruiz, 2021).

4.3.2.4. Adquisición de transposones

Los transposones son secuencias de DNA que participan activamente en la diseminación de genes entre bacterias ya que pueden ser transferidos entre cromosomas o de un cromosoma a un plásmido o entre plásmidos, esto gracias a un sistema de recombinación propio que suma a la capacidad de los plásmidos de

trasladarse de una célula a otra durante la conjugación. Los transposones pueden considerarse como parte de un genoma flotante, ya que tienen como característica principal la capacidad de movilizarse, de manera independiente al genoma bacteriano, desde un sitio donante a otro aceptor en el mismo genoma o en otro diferente ya que permite la adquisición de genes de resistencia entre bacterias de la misma especie o especies distintas, facilitando la expansión de la resistencia (Oromí, 2000).

Algunos plásmidos y transposones poseen elementos génicos denominados integrones que les permite capturar varios genes exógenos que determinan la aparición de una cepa multiresistente. Los antibióticos afectados particularmente por este mecanismo son los β -lactámicos, aminoglicósidos, tetraciclinas, cloranfenicol y sulfamidas (Sánchez *et al.*, 2012).

4.3.2.5. Adquisición de integrones

Los integrones son, por otro lado, unos sistemas tremendamente eficaces de gran interés porque algunos de ellos vehiculan genes de resistencia a los antibióticos. Se caracterizan por presentar una enzima que permite integrar de manera consecutiva genes en forma de casetes génicos, en su mayor parte de resistencia a antibióticos, los cuales se pueden expresar conjuntamente cuando la bacteria los necesita, por estar en presencia de alguno de los antibióticos. Los integrones no son móviles por sí mismos, pero con frecuencia se hallan en transposones que a su vez se encuentran en plásmidos conjugativos, por lo que su movilidad horizontal está asegurada, como se constata por su amplia difusión entre las bacterias (González *et al.*, 2004).

La mayor parte de los integrones contienen más de un gen de resistencia que afectan a muy diversas familias de antibióticos, y cuya expresión está regulada por distintos tipos de promotores, como estos integrones pueden estar incluidos en transposones y, posteriormente, éstos en plásmidos, serán plásmidos de “multiresistencia”, con capacidad de transferirse fácilmente entre bacterias (Torres-Manrique, 2012).

4.3.2.6. Mecanismos de acción

Las bacterias han adoptado diversos mecanismos de acción a los antibióticos para así impedir su inhibición, crecimiento o muerte, han evolucionado compartiendo información genética entre ellas, además de existir interacciones recíprocas entre las bacterias y el hospedero, generando mecanismos de resistencia adquiridos y transmisibles que son los más importantes ya que consisten en desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o muchos antibióticos y del mismo modo para que un antibiótico pueda ser inactivado por distintos mecanismos de diferentes especies bacterianas (Gastelo y Maguiña, 2018).

Se han encontrado diferentes mecanismos generadores de resistencia en las bacterias uno a nivel intracelular y otro extracelular, en el primero los mecanismos conocidos son la reducción de la permeabilidad de membranas, eliminación activa por bombas de eflujo, modificación o inactivación enzimática y modificación del sitio diana. Mientras que en segundo término se tiene el Sistema quorum sensing (QS) y la formación de biofilm (Troncoso *et al.*, 2017).

4.3.2.7. Reducción de la permeabilidad de membranas

Este mecanismo de resistencia se presenta por los cambios que suceden en los receptores específicos de las bacterias, es una respuesta al uso de antibióticos o por alteraciones estructurales en los componentes de envoltura de la célula bacteriana (membrana o pared celular). Las porinas son proteínas de membrana de la bacteria que están especializadas en el transporte de sustancias al interior de la célula (Pérez- Cano, 2013). Ciertos antibióticos utilizan las porinas bacterianas para poder ingresar al interior de la célula bacteriana. Sin embargo, diversas mutaciones en los genes modifican los canales de entrada (porinas) para disminuir su expresión causando que la permeabilidad de la bacteria disminuya, impidiendo así el ingreso del medicamento, este mecanismo de resistencia es propio de bacterias Gram negativas (Treviño y Molina, 2022).

Este mecanismo de impermeabilidad genera una recopilación cromosomal que crea una mutación en los genes que codifican las porinas. Este tipo de resistencia es propia de bacterias Gram negativas resistentes a las cefalosporinas: mientras que las cepas sensibles pueden codificar proteínas de la membrana externa, como la OmpF y OmpC, las proteínas mutantes resistentes sólo codifican OmpF. La carencia del canal formado por OmpC vuelven a estas proteínas mutables y creando en ellas impermeabilidad a las cefalosporinas. Mientras que en bacilos Gram negativos la resistencia a aminoglicósidos y carbapenemes, pueden iniciar aún durante el tratamiento antibiótico de un proceso de infección, incluso ha sido asociada a la pérdida de una de las proteínas de la membrana externa (Gastelo y Maguiña, 2018).

4.3.2.8. Eliminación activa por bombas de eflujo

La bomba de eflujo es un mecanismo donde la bacteria transporta un antibiótico del interior de la célula al exterior, este proceso logra expulsar al medicamento antes de provocar un efecto dañino a las bacterias uno de los elementos que ayudan a que este proceso suceda son las proteínas ya que se producen de la membrana y actúan como bombas de expulsión, están presentes tanto en bacterias Gram positivas como en Gram negativas y están relacionadas con multirresistencia a los antibióticos y a otros procesos celulares como el transporte de lípidos, resistencia frente al estrés y la regulación de homeostasis o virulencia (Sainz, 2014).

Los genes que se codifican para las bombas de eflujo pueden estar localizados en el cromosoma bacteriano o bien elementos genéticos transmisibles como los plásmidos, de hecho, se agrupan en cinco familias de proteínas ABC, MFS, MATE, SMR y RND, un ejemplo de los genes involucrados responsables de la resistencia en macrólidos y fluoroquinolonas son MefA (*Streptococcus pneumoniae*), NorA (*Staphylococcus aureus*) y Mex (*Pseudomonas aeruginosa*) (López-Velandia, 2016).

4.3.2.9. Modificación o inactivación enzimática

En la modificación enzimática hay numerosas enzimas bacterianas que tienen la capacidad de hidrolizar o modificar un antibiótico para que no pueda ejercer su mecanismo de acción a su punto diana, dentro del grupo de las enzimas que hidrolizan al antibiótico se encuentran las β -lactamasas que, como su nombre lo indica, actúan sobre los antibióticos β -lactámicos (Moreno *et al.*, 2009).

Otras bacterias que expresan enzimas capaces de crear cambios en la estructura del antibiótico haciendo que éste pierda su funcionalidad son las enzimas denominadas modificadoras de aminoglucósidos que catalizan la modificación del antibiótico a través de N-acetilación, O-nucleotidilación o la O-fosforilación dentro de este grupo las betalactamasas tipo carbapenemasas son las de mayor impacto clínico, ya que confieren resistencia a prácticamente la mayor parte de los β -lactámicos (Rice, 2012).

La producción de betalactamasas es uno de los principales mecanismos de resistencia bacteriana, especialmente en bacterias Gram negativas. Estas enzimas son capaces de inactivar a los antibióticos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactams y carbapenems). Los genes que codifican a las betalactamasas pueden encontrarse como parte constitutiva del cromosoma de algunas especies bacterianas o en el ADN plasmídico (Matagne *et al.*, 1998).

En este último caso, el gen de resistencia puede transferirse entre distintas especies. Hay numerosos tipos de betalactamasas descritas, algunas son específicas para penicilinas (penicilinasas) o cefalosporinas (cefalosporinasas), otras como las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) pueden afectar a varios antibióticos betalactámicos. En particular, las betalactamasas bacterianas que hidrolizan los carbapenems (un grupo de betalactámicos) reciben el nombre de carbapenemasas, y actualmente representan el mayor reto infectológico, porque inactivan a todos o casi todos antibióticos betalactámicos además de que las cepas que las poseen en general presentan resistencia a otras familias de antibióticos (Espinoza y Esparza, 2021).

4.3.2.10. Modificación del sitio diana

Este mecanismo les permite a ciertas bacterias ser capaces de modificar el sitio blanco al cual se une el antibiótico para ejercer su acción, de esta manera, la afinidad del antibiótico por su sitio de unión al punto diana disminuye o desaparece (Rice, 2012). Las bacterias presentan este tipo de mecanismo de resistencia frente a β -lactámicos, aminoglucósidos, macrólidos, sulfamidas, quinolonas, trimetoprima, vancomicina y rifampicina, además puede ser codificado por genes tanto plasmídicos como cromosomales en el caso de los β -lactámicos se modifican enzimas catalizadoras en la producción de proteoglicanos celulares lo cual altera su sitio donde llega el medicamento, mientras en el caso de los macrólidos y aminoglucósidos llegan a alterar su sitio diana por la metilación del ARN ribosómico confiriéndoles resistencia y las quinolonas en bacterias Gram negativas, es dada por una alteración de la ADN-girasa y topoisomerasa IV por mutaciones puntuales en los genes *gyrA* y/o *parC* (McCarter, 2005).

4.3.2.11. El sistema Quorum Sensing (QS)

Es un mecanismo sencillo que puede ayudar a detectar cambios de la bacteria como su temperatura, disponibilidad de nutrientes, tensión de oxígeno, pH. El QS, es un mecanismo de comunicación entre las células bacterianas mediante el cual disminuye la expresión de genes que intervienen en la síntesis de enzimas responsables de los componentes de la matriz extracelular (Muro *et al.*, 2019).

Este mecanismo ha desarrollado propiedades que únicamente se encuentran relacionadas entre sí correspondiendo a un sistema autoinductor ya que hay comunicación por bacterias que crean estos mensajes en distintas etapas de crecimiento esto les permite modificar la expresión génica. A medida que se eleva la densidad celular, la concentración del autoinductor alcanza un umbral y en este punto, el complejo autoinductor actúa para inducir o dificultar la expresión de los genes (Patiño *et al.*, 2018).

4.3.2.12. Formación de Biofilm

La formación de biofilm se describen como agregaciones estructuradas de células bacterianas, encerradas en una matriz extracelular auto sintetizada conformada por diferentes macromoléculas (Sager *et al.*, 2015). Numerosas evidencias experimentales sugieren que el proceso de formación del biofilm está regulado por una compleja cascada de reguladores. El desarrollo del biofilm es un proceso complejo, que se inicia con la adherencia de bacterias planctónicas a una superficie con la consiguiente formación de micro colonias (Donné y Dewilde, 2015). La unión inicial es impulsada por las fuerzas débiles de Van der Waals y puede involucrar a los flagelos bacterianos (Belas, 2014).

La formación del biofilm requiere la transcripción de conjuntos de genes diferentes a los transcritos en la forma planctónica del mismo tipo de microorganismo, así como la comunicación intercelular. Numerosas evidencias experimentales sugieren que el proceso de formación del biofilm está regulado por una compleja cascada de reguladores entre ellos el sistema de QS es un mecanismo de regulación dependiente de la acumulación en el medio ambiente de una molécula señal, autoinductora, que permite a la bacteria sentir la densidad de población existente (Lasa *et al.*, 2005).

En bacterias Gram negativas el principal autoinductor es acilhomoserina lactona, mientras que en bacterias Gram positivas el autoinductor son péptidos. Cuando en el medio extracelular se acumula una suficiente cantidad del autoinductor, éste activa un receptor específico que altera la expresión de genes afectando a distintos fenotipos (Sager *et al.*, 2015). Aunque normalmente se asocian los biofilms bacterianos con procesos infecciosos, es necesario señalar que algunos biofilms tienen un papel en la resistencia bacteriana como protector de la estructura de la bacteria, esta propiedad favorece el desarrollo de comunidades sésiles de microorganismos que se unen irreversiblemente a un sustrato (Troncoso *et al.*, 2017).

4.4. Organizaciones que participan para la prevención de la resistencia bacteriana a los antibióticos

Debido a la rapidez de la resistencia bacteriana a los medicamentos en los últimos años, se ha reducido las opciones para tratar muchas de las enfermedades que provocan estos agentes, la resistencia a los medicamentos antimicrobianos ocurre en todas partes del mundo y afecta a una amplia cantidad de agentes bacterianos, con una creciente prevalencia que amenaza la salud humana y animal (OMS, 2021).

Ante esta crisis, varias organizaciones dedicadas a la vigilancia y prevención de la salud humana y animal han demostrado su preocupación por este fenómeno y han tomado iniciativas para combatir este problema que afecta a todo el mundo (Quiñones, 2017). Dada la magnitud de este fenómeno la OIE (Organización Mundial de Sanidad Animal), OMS (Organización Mundial de la Salud) y FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura) han identificado a la resistencia bacteriana como una prioridad para la Salud Pública mundial, donde médicos veterinarios y profesionales de la salud humana y ambiental juegan un papel importante en su control y prevención bajo el concepto de “Una Salud”, estas instituciones, y por tanto sus países miembros, deben generar políticas de vigilancia y control (Gálvez *et al.*, 2019).

Aunque no son las únicas organizaciones que se han pronunciado ya que la Organización de las Naciones Unidas (ONU) ha expresado que la resistencia bacteriana es una de las principales amenazas de salud pública, ya que pone en peligro prioridades globales para el desarrollo humano como actividades económicas, alimentación, turismo y corrientes migratorias, a partir de esta interpretación se han instaurado mecanismos de cooperación, consulta y vigilancia con mayor apoyo de cada país por lo cual se han establecido tres tipos de infecciones a partir de la resistencia de las bacterias que las causan: Infecciones por *Enterobacteriaceae*, por su impacto en la morbilidad y mortalidad, Infecciones por *Acinetobacter* spp por sus opciones terapéuticas limitadas (Barrantes *et al.*, 2022). Los antibióticos generados en los últimos años tampoco tienen actividad contra las cepas resistentes a múltiples fármacos y por último, infecciones graves

causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, que pueden ocasionar mortalidad elevada en los individuos y su espectro alto de resistencia a los antibióticos (Giono-Cerezo *et al.*, 2020).

Otro organismo que ha expresado su preocupación es la Organización Panamericana de la Salud (OPS) por el surgimiento de nuevos mecanismos de resistencia en todo el mundo, amenazando la capacidad para tratar enfermedades infecciosas comunes, lo que resulta en enfermedades prolongadas, discapacidad y muerte para los individuos afectados. Ya que, sin antibióticos efectivos para la prevención y el tratamiento de infecciones, los procedimientos médicos como trasplante de órganos, quimioterapia, control de enfermedades autoinmunes y cirugías se convierten en un riesgo muy alto. La resistencia a los antimicrobianos aumenta el costo de la atención médica con estadías más prolongadas en los hospitales y se requieren cuidados más intensivos (OPS, 2021).

Mientras que la unión europea también ha intervenido en buscar, promover e integrar apoyos comunes entre los países de Europa. A través de sus direcciones generales de salud y seguridad alimentaria, investigación e innovación de sus agencias, el Centro Europeo para el Control y la Prevención de Enfermedades (ECDC), la salud pública europea, aporta recursos financieros anuales, así como su experiencia y conocimiento sobre la resistencia a los antimicrobianos a este proyecto (EFSA) y la agencia europea de medicamentos (EFSA, 2019).

4.5. Situación mundial de la resistencia bacteriana a los antibióticos

La resistencia bacteriana está teniendo un impacto global desde que los agentes bacterianos desarrollaron genes resistentes provocando que no haya fronteras geográficas para su diseminación esto a través de alimentos, agua, animales o personas esto sucede debido a la globalización actual. Además, por la transmisión de genes de resistencia entre especies, la pobre higiene y saneamiento en comunidades, hospitales, centros de producción alimentaria predisponen a que la

resistencia bacteria sea cada vez más rápida (Quiñones, 2017). Se considera que próximamente llegará a una era post antibióticos en la que los medicamentos para tratar las enfermedades causadas por bacterias en animales y humanos sean completamente inútiles (Vinuela, 2020).

La importancia de identificar que agentes bacterianos son importantes en medicina veterinaria radica en su diseminación y capacidad de provocar muerte en los animales además, de su importancia como agente zoonótico, siendo *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Escherichia* spp., *Salmonella* spp., *Mycoplasma* spp., *Clostridium* spp., *Pseudomonas* spp., *Brucella* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Mycobacterium* spp., *Leptospira* spp. y *Erlichia* spp., los más importantes en nuestra área (Baldoví et al., 2016). Mientras que para la salud humana la OMS creó un listado de 12 géneros que son prioridad para el desarrollo de antibióticos alternativos en las categorías crítica, alta y media (Havenga et al., 2019); en este acuerdo se trata de informar la situación actual de la resistencia bacteriana en diversas poblaciones bacterianas (Bello-Fernández et al., 2018).

En un estudio de 2019 se identificó que las principales bacterias del grupo ESKAPE son la mayor amenaza (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp.); el cual es un acrónimo que ocupan las bacterias que son clasificadas como críticas debido a su resistencia y capacidad de provocar muerte y se estima que para el 2050 la resistencia bacteriana ocasionará 10 millones de muertes, como parte del plan de acción mundial sobre la resistencia a los antibióticos, se propuso redes de laboratorios especializados, para conservar cepas y optimizar el uso de los antimicrobianos (OMS, 2021).

Estos agentes son una amenaza ya que se han reportado que son resistentes a muchas clases de antibióticos, incluyendo carbapenémicos, cefalosporinas de tercera generación y colistina, los cuales son considerados como los más potentes y de último recurso para el tratamiento de bacterias resistentes a fármacos (Annunziato, 2019); sin embargo, estas bacterias están alcanzando un nivel endémico en el mundo y en medicina veterinaria, se comienza a ver repercusiones

de alto riesgo como en el caso de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* ya que se han reportado casos en animales de compañía, animales de producción y animales de vida libre con estas cepas resistentes, se han identificado animales infectados en Perú y Brasil, así como en ambientes acuáticos en Brasil (Lincopan, 2021).

Preocupa la identificación de *E. coli* con resistencia a las polimixinas mediada por la producción del gen *mcr* que ha sido creciente en Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. Finalmente, la presencia de plásmidos parece contribuir a la diseminación de genes de resistencia y con la selección de clones de prioridad crítica, cuya diseminación más allá de ambientes hospitalarios parece reconocer una conducta antropogénica y una transferencia a los animales como una zoonosis reversa o antropozoonosis (Fernández, 2021).

Mientras que en Estados Unidos, datos del Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) confirman que en este país la resistencia bacteriana es responsable de 2 millones de infecciones, con 23,000 muertes al año (CDC, 2019; además, se realizó un estudio el cual concluyó que la cantidad total de antibióticos que se utilizan en la agricultura era más grande del que se utiliza en medicina humana. Además, los datos de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), calculó que, en 2012 en Estados Unidos, el 70% del peso total de producción de antibióticos estudiado por la FDA fue vendido para uso en la producción animal (O'Neill, 2016).

Esta diferencia radica en que mucho tiempo se utilizó antibióticos en animales de producción no solo para tratar infecciones bacterianas, sino para causar efectos en la ganancia de peso que en un corto plazo haciendo que los animales produzcan más. Al inicio se creía que el uso de antibióticos como promotores de crecimiento no causaría problemas, pues la mayoría se elimina en las heces sin dejar residuos importantes en los productos de consumo humano. Sin embargo, se ha evidenciado que el uso sistemático de antibióticos ha generado una presión selectiva de

bacterias resistentes en el ambiente que pueden terminar transfiriéndose al ser humano (Vinuesa, 2020).

Se estima que las infecciones por bacterias resistentes son responsables de la muerte de aproximadamente 700,000 personas cada año a nivel mundial, mientras que 33,000 de ellas son en la Unión Europea (UE), el problema es relevante en sí mismo, pero genera aún mayor preocupación el hecho de que casi el 40 % de la carga sanitaria está causada por bacterias resistentes a los antibióticos de último recurso como los carbapenémicos o la colistina (Tribunal e Cuentas Europeo, 2019.) Según datos publicados en 2019 por la Red Europea de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos más de la mitad de las cepas de *Escherichia coli* y más de un tercio de las de *Klebsiella pneumoniae* eran resistentes al menos a un grupo de antimicrobianos, debido a esto la UE decreto que cada país desarrollara planes de acción para frenar la resistencia bacteriana (Manuz, 2021).

Gracias a los planes que se incorporaron, recientes reportes de los estados miembros de la UE han revelado que cada vez más se extiende el uso prudente de antimicrobianos veterinarios ya que entre 2011 y 2020, las ventas de antimicrobianos veterinarios se redujeron en un 43 %, aunque existen diferencias entre países miembros, el consumo de antibióticos ha disminuido en el sector ganadero llegando a estar por debajo del que se consume en medicina humana, la futura política agrícola común ofrece la oportunidad de seguir reforzando el marco de la UE para hacer frente a la resistencia bacteriana (Cantón *et al.*, 2021).

La Agencia Europea del Medicamento publicó en octubre de 2016 el último informe ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption), sobre venta y consumo de antibióticos de uso veterinario en 26 países de la Unión Europea, proporcionaron datos entre 2011 y 2016 el estudio utiliza una unidad de referencia denominada PCU (Unidad de Corrección de la Población) se observó una disminución general de las ventas (mg/PCU) del 20,1% (de 162,0 mg/PCU en 2011 a 129,4 mg/PCU en 2016) con disminuciones de más del 5% en 16 de estos países y aumentos de más del 5% en seis países en un rango de 7,9% a 67,7% (Figura 1).

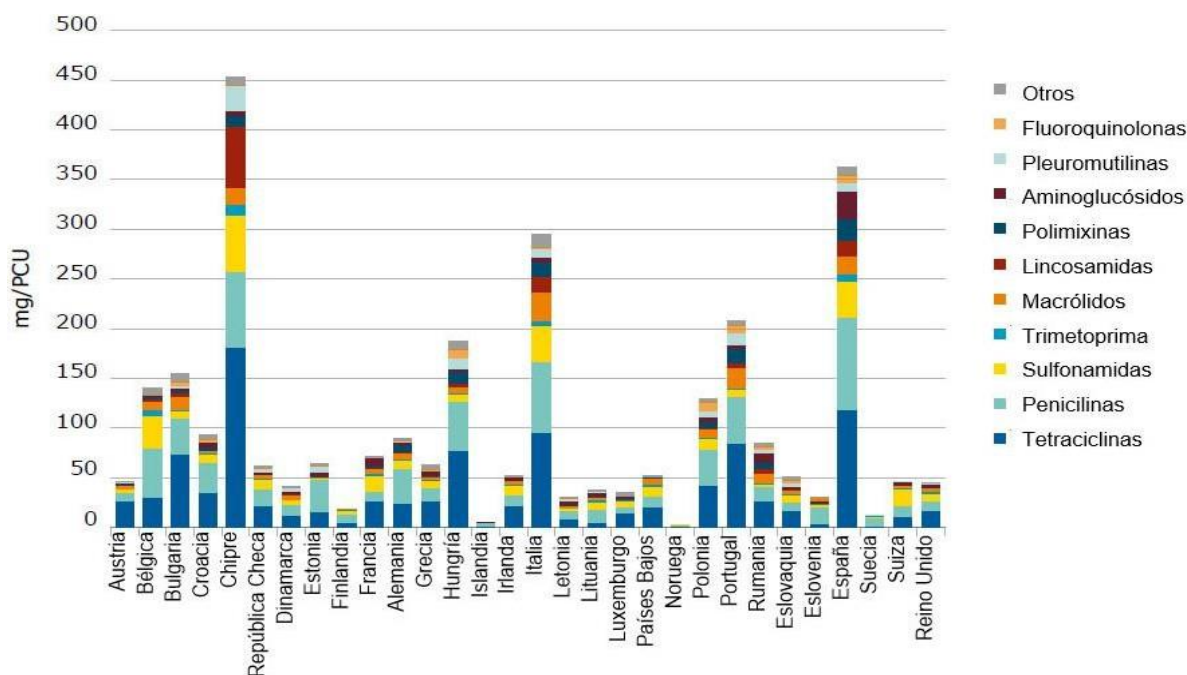


Figura 1. Ventas destinadas a especies productoras de alimentos, de las diversas clases de antimicrobianos veterinarios (EMA, 2016).

De las ventas totales de antimicrobianos en los 26 países en 2016, las mayores cantidades, expresadas como una proporción de mg/PCU, se debieron a tetraciclinas (32%), penicilinas (26%) y sulfonamidas (12%). En general, estas tres clases representaron el 70% de las ventas totales. En relación con los antimicrobianos de importancia crítica para medicina humana listados por la OMS las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, quinolonas, polimixinas (solo colistina) y macrólidos las ventas para animales productores de alimentos representaron el 0,2%, 2,6 %, 5,1% y 7,0%, respectivamente, parte de estas variaciones se deben a las diferencias en la composición de las poblaciones animales y en los sistemas de producción en varios países. Existen variaciones considerables en cuanto a la dosis diaria utilizada para los diversos agentes antimicrobianos, las formas farmacéuticas y la duración del tratamiento (Al- Jassim *et al.*, 2015).

En cuando al continente asiático, se ha estimado que la producción total de antibióticos administrados al ganado es mayor a lo administrado en humanos, la situación actual de la resistencia bacteriana en el sudeste asiático es diferente a los de otros continentes ya que se ha notado una falta de datos sobre la resistencia bacteriana (Noor *et al.*, 2023).

La OMS contrastó datos mundiales recientes disponibles sobre las bacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella*, *Shigella* spp. y *Neisseria gonorrhoeae*). El informe de la OMS destacó la falta de datos sistemáticos sobre la resistencia bacteriana en el Sudeste Asiático, y describió el problema como descuidado y deficiente. Si bien existe un consenso general que se encarga del crecimiento de la resistencia bacteriana debido a lo grande en el sudeste de Asia, hace la falta de datos estandarizados y completos, impidiendo así la cuantificación precisa de la morbilidad, la mortalidad y el costo económico (Hanna *et al.*, 2023).

Los datos sobre la resistencia bacteriana son difíciles de encontrar debido a la escasez de laboratorios microbiológicos; sin embargo, existen bases de datos de Vietnam y Tailandia. En general, la vigilancia de las bacterias en toda la región se realiza actualmente en entornos de atención médica, pero la resistencia asociada al hospital representa solo una fracción de total carga, dejando potencialmente grandes lagunas de conocimiento sobre la carga bacteriana en la comunidad y en los animales criados para la producción de alimentos (Lim *et al.*, 2016).

4.6. Situación en México de la resistencia bacteriana a los antibióticos

La resistencia bacteriana en México resulta preocupante como otras enfermedades prioritarias como la malaria, cáncer o SIDA. Algunos factores que deben tenerse en cuenta para entender la gravedad y urgencia del problema de resistencia bacteriana en el país es que no se cuenta con un organismo regulatorio que controle de manera eficaz la venta y uso de antibióticos, la prescripción inadecuada, la automedicación, la escasa información disponible sobre resistencia bacteriana incluyendo los

reportes errados o poco confiables de identificación y susceptibilidad bacteriana (INSP, 2010).

En México la responsabilidad sobre el consumo y distribución de medicinas le pertenece a la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), cuyo objetivo relacionado al tema de resistencia bacteriana consiste en reducir el consumo de antibióticos por parte de la población debido a los riesgos de salud que representa, esta problemática de igual forma, establece programas de vigilancia y reglamento relacionados a los establecimientos encargados de la venta de los productos, por las autoridades sanitarias del país, establecieron en el 2010 prohibir la venta de antibióticos sin presentar una prescripción médica y únicamente en un establecimiento, autorizado por el estado para la venta de antibióticos (farmacias), a través de una prescripción realizada por un profesional de la medicina, dicha receta debe contener la siguiente información, nombre del establecimiento de salud, nombre del medicamento, concentración, cantidad en números y letras, firma y sello del médico (SSA, 2017).

Sin embargo, sus esfuerzos han sido poco efectivos ya que un informe de 2017 por parte de la ONU, informó que México ocupa el quinto lugar en el riesgo de la resistencia a la aminopenicilina para la bacteria *E. coli* debido al uso excesivo de este medicamento (PNUMA, 2017). La COFEPRIS, establece que los antibióticos son los medicamentos que más se venden en México, alrededor 960 millones de dólares anuales, de los cuales el 40% es vendido sin prescripción médica (INSP, 2010).

Debido a los resultados obtenidos en los últimos años, México anunció en el año 2015 una Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia Antimicrobiana, publicada como *Plan de acción contra la resistencia a los antimicrobianos para México*, cuyo grupo de trabajo incluye a la Secretaría de Educación Pública, Secretaría de Salud, Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural, Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales, Secretaría de Economía, Secretaría de Hacienda y Crédito Público, Secretaría de Relaciones Exteriores, Instituto Mexicano

del Seguro Social e Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, bajo la coordinación de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Con esta estrategia multisectorial se alinean la vigilancia epidemiológica y sanitaria, el uso de antimicrobianos en salud humana y la investigación (Mussaret *et al.*, 2015).

Mientras que la Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural (SADER) no era clara respecto a la prohibición de antibióticos promotores del crecimiento; sin embargo, actualmente los productos nuevos (premezclas medicadas) están prohibidas, las medidas que implementaron para las que ya estaban fabricadas fue que cuando estas caducaran en los registros anuales de 2018 y principios 2019, ya no se podrían usar antibióticos como promotores de crecimiento y solo debían utilizarse como preventivos o terapéuticos en animales además, además, deben ser dosificados de manera adecuada y recetados por un médico veterinario (COFEPRIS, 2017).

Actualmente, el uso humano-animal de antibióticos en términos del peso total del compuesto activo es aproximadamente 50/50, aunque la población de animales de granja es muchas veces mayor y el ganado pesa más que los humanos, por lo que requieren más medicamentos. Es una preocupación que exista el uso veterinario de antibióticos que son vitales para tratar infecciones que se observan en humanos (Amézquita, 2017). No por nada México ocupa el tercer lugar en América como importador de antibióticos donde su principal vendedor es China (Figura, 2).

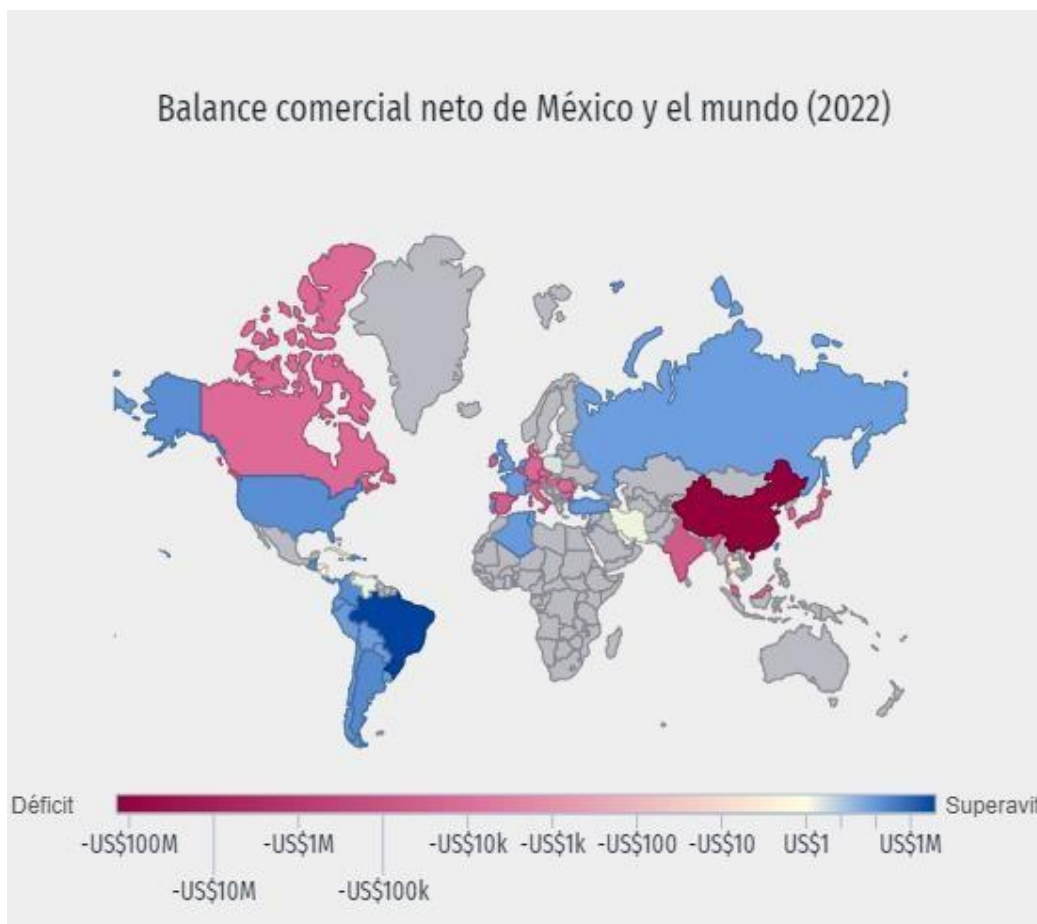


Figura 2. Situación comercial de México en la compra de Antibióticos (OEC, 2022)

4.7. Consecuencias de las resistencias bacterianas a los antibióticos

James O'Neill, economista británico y presidente de la Comisión Mundial de Investigación sobre la RAM, además de reconocer las consecuencias sanitarias de este fenómeno, resaltó el impacto económico por el incremento de los costos y estima que las infecciones por bacterias resistentes son responsables de la muerte de aproximadamente 700,000 personas cada año a nivel mundial, 33,000 de ellas en la UE (Mullard, 2016).

El problema es relevante en sí mismo, pero genera aún mayor preocupación el hecho de que casi el 40 % de la carga sanitaria de la resistencia bacteriana está causada por bacterias resistentes a los antibióticos de último recurso (Canton *et al*,

2021). Aunque expertos prevén que esta cifra aumente en los próximos años, un informe del Reino Unido estima que, si no se controla el uso de los antibióticos para el año 2050, las infecciones por bacterias resistentes causarán 10 millones de muertes anuales, sobrepasando la mortalidad por cáncer; sin embargo, la resistencia bacteriana no solo afectaría el sector salud, sino también otros sectores como el económico y el agropecuario (Rodríguez, 2022).

Una de las consecuencias de la resistencia bacteriana en el sector agropecuario sería la disminución en la calidad y accesibilidad de proteína de origen animal, lo cual llevaría a un problema de seguridad alimentaria, con un fuerte impacto en los segmentos más vulnerables de la sociedad (Vinuela, 2020).

De acuerdo con un nuevo informe del Banco Mundial, sugiere que el impacto de la resistencia en países de bajos o medianos ingresos podría ser mucho mayor, además de afectar la economía mundial con cifras que alcanzarían los 100 mil millones de dólares al año (EOHSP, 2019). También ha emitido el uso prudente de los antibióticos, ya que en las últimas dos décadas la resistencia bacteriana ha aumentado y muy pocos medicamentos han sido incorporados al arsenal terapéutico (Camou *et al.*, 2017).

Se estima que el tratamiento que requieren las infecciones producidas por bacterias resistentes y la pérdida de productividad de quienes padecen esas infecciones añade un costo de aproximadamente 1,500 millones de euros cada año en la UE y se espera que para el año 2050, el impacto económico será similar al de la crisis financiera de 2008 que podría causar a los países de ingreso bajo una pérdida de más del 5 % el producto interno bruto (PIB) (CE, 2017).

Como se ha mencionado anteriormente, uno de los principales problemas en la actualidad es la contaminación ambiental con residuos antibióticos y la propagación de bacterias resistentes es una de las mayores amenazas al desarrollo sostenible

(OMS, 2021); de hecho, se prevé un impacto negativo en el crecimiento económico principalmente en países de bajos ingresos debido a la importancia del sector agropecuario en sus economías, lo que resultará en un pronunciado aumento de la pobreza (Banco Mundial, 2017).

4.8. Estrategias para contener la resistencia bacteriana a los antibióticos

La OMS adoptó un plan de acción mundial sobre resistencia a los antibióticos en 2015, con el objetivo principal de garantizar el tratamiento y la prevención de enfermedades infecciosas con medicamentos de calidad, seguros y eficaces, este plan describe cinco objetivos estratégicos (Lloyd y Page, 2018).

1. Mejorar el conocimiento y la comprensión de la resistencia a los antibióticos a través de la educación.
2. Fortalecer el conocimiento a través de la vigilancia y la investigación.
3. Reducir la incidencia de infecciones a través de medidas de prevención y control de la infección.
4. Optimizar el uso de antibióticos en salud humana y veterinaria.
5. Garantizar una inversión sostenible en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos (OMS, 2021).

El plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos ofrece un boceto de objetivos estratégicos y medidas técnicas necesarios para hacer frente de manera integral a la resistencia a los antimicrobianos. La resolución de la OMS señala que todo marco deberá ser compatible con el plan de acción mundial y, consiguientemente, el marco se aprecia como un acuerdo entre los estados miembros destinado a alcanzar alguno de los objetivos estratégicos. El marco no abarcará otros elementos importantes tales como el mejoramiento de la concienciación, la educación, la cooperación y los códigos deontológicos profesionales; los objetivos son la prevención y el control de infecciones, el seguimiento y la vigilancia de la resistencia (De la Salud, 2016).

Otras organizaciones que han implementado medidas de contención es la UE que en el año 2017 inicio su plan de acción “Una sola salud” para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos. Los principales objetivos son fomentar la investigación, el desarrollo e innovación y configurar la agenda mundial. El plan presenta más de setenta acciones que abarcan la salud humana, la salud animal y el medio ambiente, cuyos avances se supervisan periódicamente. Como parte de la aplicación del plan de acción, la comisión adoptó directrices de la UE sobre la utilización prudente de antibióticos en medicina (Cantón *et al.*, 2022).

Las directrices aspiran a reducir el uso indebido de antibióticos y a fomentar su utilización prudente. Se dirigen a todos los agentes responsables del uso de medicamentos que desempeñan un papel en el mismo. Asimismo, complementan las directrices de la UE sobre la utilización prudente de los antibióticos en la medicina veterinaria, algunas iniciativas importantes han contribuido a seguir reforzando la respuesta de la UE a la resistencia a los antimicrobianos (Manuz, 2021).

El enfoque estratégico de la UE de productos farmacéuticos se basa en diferentes tácticas como: la práctica de la granja a la mesa, el plan de acción contaminación cero, el Reglamento UE del parlamento europeo y del consejo sobre medicamentos veterinarios, sobre los piensos con medicamentos, la decisión de ejecución y estrategia farmacéutica para Europa y el programa Horizonte estos programas contribuyen al plan de acción de resistencia bacteriana concientizando y proporcionan financiación en el ámbito (Martínez, 2023).

Ante esta crisis, varias organizaciones dedicadas a la vigilancia y prevención de la salud humana y animal han demostrado su preocupación por este fenómeno que está sucediendo, además de tomar iniciativas para retardar la gravedad del problema que puede desencadenar la resistencia bacteriana. Dada la magnitud de este problema, la OIE (Organización Mundial de Sanidad Animal), OMS (Organización Mundial de la Salud) y FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura) han identificado a la resistencia bacteriana como una prioridad para la Salud Pública mundial, donde médicos veterinarios y

profesionales de la salud humana y ambiental juegan un rol importante en su control y prevención. Bajo el concepto de “Una Salud”, estas instituciones, y por tanto sus países miembros, deben generar políticas de vigilancia y control (Gálvez *et al.*, 2019).

Aunque no son las únicas como la ONU, la resistencia bacteriana es una de las principales amenazas de salud pública, ya que pone en peligro prioridades globales para el desarrollo humano como actividades económicas, alimentación, turismo y corrientes migratorias, a partir de esta interpretación se han instaurado mecanismos de cooperación, consulta y vigilancia (OMS, 2021).

La organización de la sanidad animal (OIE) ahora OMSA, propuso ciertos puntos para el uso correcto de los antibióticos, reglamentar la fabricación, la circulación y el uso de antibióticos en los animales basado en las normas internacionales, capacitar a profesionales de la sanidad animal, comunicar para sensibilizar a las partes interesadas, poner a disposición productos de calidad y alternativas para su uso, garantizar la supervisión por parte de médicos veterinarios del uso prudente y responsable de los agentes bacterianos, vigilancia de cepas bacterianas y la aparición de resistencia bacteriana (Araya *et al.*, 2023).

4.9. Terapias alternas al uso de antibióticos

Debido al incremento de la resistencia bacteriana, muchos antibióticos han perdido su efectividad, mientras que la industria farmacéutica ha desviado sus recursos a diferentes productos farmacológicos, el desarrollo de antibióticos ha disminuido significativamente debido a su alto costo de producción e investigación, su tiempo limitado en el mercado debido a los mecanismos de resistencia que desarrollan las bacterias y por ello ha dejado de ser rentable para muchas de las industrias farmacéuticas, debido a esto el desarrollo de nuevos antibióticos ha sido difícil en los últimos años. Los mecanismos de resistencia que han desarrollado las bacterias ha preocupado a diferentes instituciones internacionales debido al incremento de muertes en el mundo por patógenos bacterianos, el desafío a la comunidad médica ha sido hallar nuevas estrategias para atacar los agentes bacterianos resistentes a

antibióticos; sin embargo, diferentes investigaciones han logrado tener avances significativos en el tratamiento de bacterias resistentes debido a su potencial para convertirse en métodos antibacterianos equiparables a los antibióticos (Fernández, 2021).

Estas nuevas alternativas como terapias distintas a los antibióticos, van dirigidas a la bacteria o al hospedero para producir en ellos diferentes mecanismos de acción que harán a este mejorar su respuesta inmune o a la bacteria más vulnerable para así tener un desenlace terapéutico exitoso, si bien muchas de estas alternativas son prometedoras, siguen aún en investigación, otras son de uso preventivo y otras solo son autorizadas como última instancia además de no ser aprobadas aun para su producción comercial, por este motivo los antibióticos convencionales aún son necesarios, además, el desarrollo de nuevas terapias supone una alta inversión para el sistema de salud en términos de dinero y tiempo por ello es importante concientizar que la sustitución de los antibióticos es difícil en estos momentos, pero ayuda conocer estas alternativas para retrasar la resistencia bacteriana (Cárdenas, 2018).

4.9.1. Péptidos antimicrobianos (PAM)

Los péptidos antimicrobianos (PAM) son moléculas pequeñas de aminoácidos que son codificadas por genes que interactúan en el sistema inmune de diferentes especies animales, plantas e insectos, además, son un grupo de sustancias con diferentes mecanismos de acción una de ellas es mediar la respuesta primaria de diferentes patógenos como bacterias, virus, parásitos y hongos ya que son sintetizados en la piel, mucosas o sitios propensos a infecciones. También han mostrado actividad reguladora del microbiota intestinal y se han considerado inductores en el crecimiento. Los PAM no son nuevos ya que se comenzaron a estudiar desde 1956 donde fueron aislados por primera vez de leucocitos de conejos y en la actualidad se han descubierto más de 5000 PAM de origen natural (Olascoaga-del Ángel *et al.*, 2018).

Contienen entre 12 y 50 aminoácidos, generalmente están cargados positivamente debido a los residuos de arginina y lisina que son aproximadamente el 50 % de sus aminoácidos, se denominan antimicrobianos por su actividad contra virus, hongos, parásitos y bacterias sobre todo contra bacterias Gram negativas (Valdez-Miramontes *et al.*, 2021). Se han realizado diferentes estudios con péptidos antimicrobianos en animales como bovinos, porcinos y anfibios; sin embargo, solo han llegado a ensayos clínicos fase III (Ochoa, 2015). Dadas las propiedades antimicrobianas y funciones inmunológicas, los PAM han sido propuestos y evaluados como nuevos agentes antimicrobianos para el tratamiento de enfermedades infecciosas en diferentes especies, representando una alternativa esperanzadora que resuelva el problema de la resistencia bacteriana.

Los péptidos antimicrobianos se dividen en péptidos α -hélice, péptidos en conformación β -plegada y péptidos con conformación extendida, aunque la mayoría de los péptidos son catiónicos por lo que cuentan con carga positiva y son atraídos a la superficie bacteriana cuya carga es negativa esta afinidad de cargas genera una acumulación de péptido antimicrobiano creando una desestabilización de la superficie bacteriana por choque osmóticos (Jiménez, 2020).

En general la forma en que comienzan su mecanismo de acción es dañando la membrana celular de la bacteria ya que la interacción de los PAM con las células bacterianas depende de la composición de la membrana, así como la concentración del péptido antimicrobiano disponible si existe una afinidad por parte de PAM se formarán poros intermembranales a través de la bicapa lipídica de la membrana lo que ocasionará lisis de la membrana celular y como consecuencia la muerte de la bacteria (Ortiz, 2019).

Este método ha llamado la atención de investigadores ya que se han observado varias ventajas en el uso de PAM como su especificidad en el ataque de agentes bacterianos, su capacidad de tener efectos intracelulares en bacterias que son resistentes a antibióticos ya que cuentan con una actividad antibiofilm de amplio espectro y la capacidad de modular favorablemente la respuesta inmunitaria del hospedero, si bien con el uso de estos compuestos se ha llegado a reportar

resistencia por parte de bacterias, se ha documentado que esta es más lenta que la vista por antibióticos (Ochoa, 2015).

El estudio de péptidos antimicrobianos en bovinos ha sido de gran interés, desde la década de 1980 se han reportado al menos 38 péptidos antimicrobianos bovinos. Estos estudios se han centrado en las β -defensinas bovinas que consta de 64 a 67 aminoácidos y contiene seis residuos de cisteína altamente conservadas, que forman la base de un efecto antibacteriano (Silveira *et al.*, 2021). Los PAM son una herramienta interesante para combatir la transmisión de patógenos bacterianos incluso existen algunos que se comercializan, pero deben ser en circunstancias específicas como la nisina que está autorizada en 50 países; sin embargo, para el tratamiento de enfermedades infecciosas aún existen algunos problemas que dificultan su uso comercial ya que son sensibles al efecto de condiciones ambientales, también a su rápida degradación por otras enzimas (Malik *et al.*, 2016).

Debido a esto no han sido capaces de aplicarlos de forma oral, ni por administración intravenosa debido a su baja vida en sangre ya que se inactivan por componentes del suero además de tener un potencial citotóxico para las células en el humano y animales, en ocasiones provocando alergias eso sin mencionar el gran costo de producción que con lleva su creación por lo cual muchas industrias farmacéuticas no lo ven redituable (Ortiz, 2019).

Este método antibacteriano tiene potencial como alternativa al uso de antibióticos o al menos un complemento al uso de antibióticos que en la actualidad ya no son suficientemente efectivos en la cría de animales de producción (Gálvez, 2016). El desarrollo de nuevos antimicrobianos basados en péptidos naturales para ganado, cerdos y aves puede ayudar a reducir el problema de la multiresistencia bacteriana sin afectar la producción animal ni la salud humana sin dejar residuos farmacológicos que generen problemas de impacto ambiental (Silveira *et al.*, 2021).

4.9.2. Compuestos antibiofilms e inhibidores del Sistema Quorum Sensing.

El QS es un mecanismo que permite la comunicación entre bacterias de la misma o de diferente especie, para la secreción de moléculas de señalización y densidad de la población bacteriana. El papel principal de QS es la regulación de procesos vitales en la bacteria como la producción de factores de virulencia o la formación de biofilm. Debido al aumento de resistencia bacteriana por el QS es necesario buscar alternativas para combatir estos mecanismos de resistencia, unas de las estrategias son los inhibidores del sistema quorum (QSI) y compuestos antibiofilm (Rehman y Leiknes 2018).

Los compuestos antibiofilms son estructuras que dificultan la formación del biofilm e inhiben el crecimiento QS, estos se han considerado como una alternativa prometedora ya que en combinación con antibióticos han logrado aumentar la susceptibilidad de las bacterias productoras de biofilm por esta razón la identificación de compuestos que interfieren con el QS es de gran interés para los investigadores y se han enfocado en encontrar los sitios de acción para inhibir el mecanismos de comunicación este sistema (Badia, 2011).

Se necesitan agentes antibiofilm innovadores con nuevos objetivos y modos de acción al momento de inhibir la formación del biofilm es fundamental interferir en la comunicación de este ya que es una regulación genética que realizan las bacterias para enviar señales y mantener la densidad de su población, en donde la mayoría de las bacterias Gram negativas emplean estos compuestos de señalización (Jiménez, 2020).

Para que sean efectivos y aplicables los nuevos tratamientos, es necesario que el inhibidor tenga ciertas características como que su compuesto sea de bajo peso molecular y que su actividad produzca una significativa reducción en la expresión de genes que controlan, otra es que, el inhibidor exprese un alto grado de especificidad para regular QS y no ejerza efectos citotóxico contra la microbiota intestinal o células sanas del hospedero, de esta forma, si el inhibidor de QS no interfiere con los procesos vitales básicos, como la síntesis de ARN y proteínas de la bacteria, es probable que la presión selectiva para el desarrollo de resistencia sea

menor. Por último, el inhibidor de QS debe ser un compuesto químicamente estable y resistente al metabolismo del individuo (Rasmussen *et al.*, 2006).

Los mecanismos de inhibición que existen son variados dependiendo de si su compuesto es fitoquímico o sintético, este último para inhibir la formación de biofilm su mecanismo de acción es evitar que la señal sea enviada por la bacteria, ya sea bloqueando o destruyendo su receptor, esto es posible realizarlo mediante inhibidores de QS sintéticos; es decir, creando análogos de inductores que bloqueen los receptores. Dichos análogos pueden crearse de tres formas: mediante la introducción de sustituciones en la cadena acil, que al mismo tiempo mantenga el anillo de lactona, la introducción de sustituciones y alteraciones en el anillo de lactona que mantenga la cadena acil sin cambios y haciendo modificaciones extensas tanto en la cadena acil como en el anillo de lactona. Estas modificaciones provocan un bloqueo del receptor, pero no una producción de señal, ya que en principio la molécula señal modificada carece de actividad (Cabalceta y Ocampo 2021).

Otro mecanismo más conocido para el daño del QS es la degradación enzimática de las moléculas de acilhomoserín lactonas (AHL), en las bacterias Gram negativas, el papel de autoinductores lo desempeñan estas moléculas que son sintetizadas por una enzima de tipo LuxI, la cual es una familia de proteínas que directamente participan en la síntesis de la molécula de señal. Estas moléculas penetran en la membrana de la célula bacteriana y después de alcanzar el umbral de concentración adecuado, se activa la proteína receptora LuxR, la cual es un polipéptido de 250 aminoácidos que requiere de la presencia de moléculas específicas para que pase a su forma activa y produzca la transcripción de los genes efectores en el sitio diana, puede ser catalizada por las lactonasas y las acilasas hidrolizando el anillo HSL y el enlace amida de AHL, respectivamente, mientras que las reductasas y las oxidasas modifican la actividad de AHL (Rehman y Leiknes 2018). Otro mecanismo que interfiere en la comunicación entre bacterias depende del uso de antagonistas inductores. Dichas moléculas pueden unirse al receptor compitiendo con los inductores por el mismo sitio de unión, o se unen al receptor de manera no

competitiva para bloquear la transmisión de señales mediadas por el inductor hacia la célula (Bodede *et al.*, 2018).

Mientras que las moléculas de señalización en las bacterias Gram positivas son los péptidos autoinductores (AIP) que se sintetizan en forma de prepéptidos después de la modificación y se exportan fuera de la célula a través del sistema de transporte del casete de unión ABC-ATP. Después de alcanzar la concentración umbral en el medio ambiente, las moléculas autoinductoras se unen a proteínas sensoras con actividad quinasa. La cinasa se activa por fosforilación. El grupo fosfato se transfiere al regulador de la transcripción, lo que da como resultado la activación de la transcripción de los genes diana (Paluch *et al.*, 2020).

Se ha evidenciado la existencia de plantas y microorganismos con capacidad de producir enzimas que permitan degradar la señal de AHL en *P. aeruginosa*; las lactonasas encargadas de abrir el anillo de lactona y las amidasas que cortan la AHLs en el enlace amida liberando la unidad de ácido graso (LaSarrea *et al.*, 2013). Los fitocompuestos con potencial inhibitorio del Quórum Sensing en *P. aeruginosa* de metabolitos secundarios obtenidos a partir de extractos naturales se ha evidenciado por el interés creciente en la función biológica, los roles curativos y su papel en la regulación de las interacciones con microorganismos; identificándose una variedad de moléculas derivadas de plantas o hierbas medicinales, así como los mecanismos subyacentes en la función de inhibición del QS (Chen *et al.*, 2019).

Mientras que los inhibidores sintéticos de la detección de QS se han descrito *in vitro*, pocos han demostrado eficacia *in vivo*, por el otro lado, muchos de los compuestos fitoquímicos QSI llegan a ser tóxicos en células eucariotas pero la mayoría de ellos parecen ser prometedores para la inhibición del QS. Los inhibidores QS han mostrado tener un potencial para cubrir los mecanismos de resistencia de las bacterias del QS, pero se debe determinar con mayor precisión mediante investigaciones *in vivo* su efectividad en el control de infecciones bacterianas. Se necesitan más estudios para establecer la participación de QSI en la formación y el mantenimiento del biofilm. La inhibición de la patogénesis microbiana por la interrupción de QS no es una estrategia bactericida sino bacteriostática, por lo que

se considera como una alternativa particularmente atractiva frente al tratamiento contra infecciones bacterianas (Viola *et al.*, 2020).

4.9.3. Inhibidores de las bombas de eflujo (IBE)

Uno de los mecanismos de la resistencia bacteriana es ejercida por bombas de eflujo, son proteínas que se encuentran en la membrana celular bacteriana y regulan la expulsión de sustancias nocivas desde el ambiente celular interno al ambiente externo una vez que atraviesan la membrana citoplasmática (Lamut *et al.*, 2019). Los inhibidores de las bombas de eflujo (IBE) son moléculas que bloquean de forma eficiente el mecanismo por el cual se expulsan a los antibióticos, produciendo una acumulación intracelular que llega a reducir el grado de resistencia bacteriana, se han considerado potenciales agentes terapéuticos para rejuvenecer la actividad de antibióticos ya que han perdido su actividad frente a bacterias; sin embargo, los estudios aún deben determinar los sustratos específicos para tales bombas (Manaf *et al.*, 2021).

Para que un inhibidor de bombas de eflujo funcione debe cumplir las siguientes condiciones, debe ser capaz de mejorar las actividades de los antibióticos efluídos, no debe aumentar la actividad antimicrobiana en cepas que no expresan las bombas de expulsión, inhibir el ensamblaje de bombas de salida funcionales y bloquear la bomba para evitar la unión del sustrato al sitio activo (Abdali *et al.*, 2017).

En este enfoque, el antibiótico se administra con un inhibidor que neutraliza la resistencia como consecuencia, el antibiótico sigue siendo útil, incluso en organismos resistentes. Esta estrategia se puede utilizar cuando la resistencia involucra enzimas inactivadoras de antibióticos, y ha sido validada con el uso exitoso de β -lactamasa (Márquez, 2005). Las investigaciones han descrito varios inhibidores potentes de la bomba de eflujo que se dirigen a diferentes familias MATE, ABC, MFS, RND SMR (Van Bambeke *et al.*, 2006).

Sin embargo, ninguno de estos ha alcanzado el desarrollo clínico, aunque muchas moléculas han demostrado su gran potencial como inhibidores de bombas de eflujo se desconoce aún el mecanismo de acción de la mayoría de ellas, por lo tanto, se

vuelve difícil colocarlos en un esquema de clasificación basado en su forma de acción esto ha llevado a clasificarlos en tres grandes grupos derivados de productos vegetales, sintéticos y derivados de microorganismos (Sharma *et al.*, 2019).

Los fitoquímicos derivados de plantas incluyen una amplia variedad de adyuvantes químicos que mejoran sinérgicamente la eficacia de los antibióticos las subclasificación de este grupo de plantas son alcaloides vegetales, flavonoides, polifenoles y diterpenos fenólicos, como moduladores de la resistencia representan una vía prometedora, ya que se ha descubierto que los extractos de origen vegetal como la *Allium sativum* (ajo) y su agente bioactivo, sulfuro de alilo, tienen la capacidad de reducir la resistencia a los sustratos y la actividad de transporte de fármacos de la bomba de eflujo en la familia MFS de *Vibrio cholerae*. En el mismo estudio, se observó que el extracto de *Allium sativum* demostró una reducción en la susceptibilidad a los antibióticos en las células hospederas que albergan EmrD-3, lo que apunta a este mecanismo de resistencia como un objetivo adecuado para la modulación de la resistencia en infecciones graves de cólera (Martínez-Mora, 2023). En otro estudio, se reportó que los extractos de *Cuminum cyminum* (comino), podía inhibir la actividad de transporte de la bomba de eflujo de múltiples fármacos LmrS de *S. aureus*. Se logró demostrar que el compuesto aldehído de comino pudo restaurar los niveles de susceptibilidad de los agentes antimicrobianos que son sustratos conocidos de la bomba de eflujo de múltiples fármacos LmrS. Por lo tanto, el transportador LmrS de MFS es otro objetivo deseable para desarrollar supuestos agentes moduladores contra la infección por MRSA (Gil *et al.*, 2022).

Cuadro 1. Componentes naturales como inhibidores de bombas de eflujo contra bombas de eflujo de la familia MFS.

Inhibitor	Efflux Pump
Plant-derived alkaloid compounds (reserpine, piperines, and piperine analogs)	NorA, Bmr, MdeA, LmrA, EmrA
Flavonoids (genistein, sarothrin)	NorA
Flavones (chrysoeriol-D and chrysoerioletin)	NorA
Diterpenes (ferruginol)	NorA
Isolflavones	NorA
Coumarins	NorA
Kaempferol rhamnoside	NorA
2,6-dimethyl-4-phenyl-pyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester	NorA, MsrA
Indinubin	NorA
Chalcones (4-phenoxy-4'-dimethylamino ethoxy chalcone)	NorA
Oligosaccharides (orizabio)	NorA
Derivatives of 2-phenylquinoline	NorA
Abietane diterpenes	Tet(K), Msr(A)
Essential oils	TetK
5'-Methoxyhydronecarpin-D and Rheophorbide A	NorA
Cumin seed oil, cumin aldehyde	LmrS
Plant-derived alkaloid compounds (berberine and palmatine)	NorA, MdeA
Sarothrin	NorA
Olympicidin	NorA
Munroicidins	NorA
Clerodane diterpene 16 α -hydroxycleroda-3,13 (14)-Z-dien-15,16-olide 6	NorB, NorC
Verapamil, capsaicin, boeravinone B	NorA, QacA
Cholecalciferol and α -tocopherol	TetK, MsrA
Carnosic acid	MsrA, TetK, and NorA
Linoleic and oleic acids	MsrA
Epigallocatechin gallate, Epicatechin gallate	TetK
Osthrol	NorA, MdeA, TetK, MsrA

Tomado de (Varela *et al.*, 2023).

Mientras que los inhibidores sintéticos han logrado ser útiles para el uso en ensayos preclínicos, también se han clasificado en peptidomiméticos, derivados de quinolinas, arilpiperidinas y derivados de piridopirimida. Uno de ellos es PAβN que fue el primer inhibidor sintético de la familia RND como potenciador de la levofloxacin contra *P. aeruginosa*, que expresa las bombas MexAB, Mex CD y MexEF, también potencia a la eritromicina, dado que también es un sustrato para las bombas RND ya que actúa como inhibidor competitivo de la unión y el eflujo del sustrato; sin embargo, no es tan efectivo cuando se combina con tetraciclina y carbenicilina lo que sugiere que estos antibióticos tienen un sitio de unión diferente; sobre su mecanismo de acción existe escasa evidencia pero se reconoce que afecta adicionalmente la permeabilidad de la membrana externa lo que reduce la capacidad de las bombas de interactuar con sus sustratos, esto puede ser una ventaja competitiva donde los inhibidores disputan en los sustratos por el mismo sitio de unión o no competitiva, donde la unión de los inhibidores provoca una disminución en la afinidad de las bombas hacia los sustratos (Varela, *et al.*, 2023).

Algunos de estos inhibidores fueron validados usando modelos de infección *in vivo*; sin embargo, fueron abandonados debido a su toxicidad (Lomovskaya y Bostian, 2006). Los restos cargados positivamente que se requerían para la actividad en *P. aeruginosa* causaron nefrotoxicidad. Aunque se han desarrollado medicamentos como la piridopirimidina que son específicos para la bomba de eflujo MexAB de *P. aeruginosa* y ha pasado a la etapa preclínica. Aunque el desarrollo de estos medicamentos parece haberse detenido, recientemente se describió un inhibidor de bombas de eflujo de piranopiridina, MBX2319, con potente actividad contra enterobacterias, pero baja actividad contra *P. aeruginosa*. Este compuesto se encuentra en las primeras etapas de optimización de plomo y no se ha probado su eficacia en modelos animales de infección (Opperman *et al.*, 2015).

Otro inhibidor es el INTRO9027 que fue hecho por 8,000 moléculas sintéticas que examinaron como potenciadores de ciprofloxacina, se descubrió que la molécula era eficaz para revertir la resistencia contra fluoroquinolonas en *E. coli* demostrando

una baja toxicidad para células animales, estas cualidades la acercan a un inhibidor ideal que está siendo evaluado por su potencial preclínico. No obstante, las dificultades encontradas durante el desarrollo de estos inhibidores sintéticos subrayan algunos de los desafíos más importantes para desarrollar medicamentos que sustituyan a los antibióticos para uso clínico debido a su potencia, espectro de actividad, farmacocinética y toxicidad (Almatar *et al.*, 2021).

Mientras que los inhibidores derivados de microorganismos han ofrecido a los investigadores nuevas alternativas para sintetizar nuevos IBE con mayor potencia biodisponibilidad y menor toxicidad, con la estructura cristalina tridimensional de las bombas de eflujo disponibles, además, los análisis por computadora, también podrían convertirse en potenciales mecanismos para identificar la interacción molecular de las bombas de eflujo (Compagne *et al.*, 2023).

Uno de los principales obstáculos para el desarrollo de inhibidores de bombas de eflujo ha sido la falta de métodos bioquímicos, computacionales y estructurales que pueden usarse para el diseño racional de fármacos; otra de las causas por las que los inhibidores de bombas de eflujo no han sido exitosos, es debido a la toxicidad que presentan en las células del individuo, en el caso de los de origen natural al presentar una estructura compleja y voluminosa dificulta la síntesis mientras que las sintéticas su problema principal es presentar baja solubilidad, toxicidad y problemas de permeabilidad de la célula, como se mencionó en un principio el uso de IBE no intenta remplazar a los antibióticos, sino, permitirles recuperar su efectividad contra las bacterias resistentes; sin embargo, esto plantea otro desafío debido a que tanto IBE como antibiótico tienen que tener compatibilidad en su mecanismo de acción estas consideraciones muchas veces no son tomadas en cuenta en experimentos de laboratorio, pero asumen una importancia extrema desde el punto de vista clínico donde incluso el uso combinado de ambos fármacos podrían conducir a producir problemas renales, hipotensores, e incluso la muerte debido a sus efectos tóxicos (Carmona, 2022).

4.9.4. Bacteriofagos

Los bacteriófagos son virus que infectan y lisan a bacterias, se han utilizado en procesos infecciosos para combatir a bacterias, también en biología molecular e investigaciones clínicas para el tratamiento de resistencia bacteriana, su descubrimiento representa un avance importante para la medicina humana y veterinaria y se considera como la alternativa más prometedora para combatir a bacterias multirresistentes; han sido utilizado contra *Pseudomonas*, *Estafilococos*, *Escherichia* y *Micoplasmas* (Segundo *et al.*, 2010).

Actualmente, su uso es diverso se aplica como promotores de crecimiento para animales, aditivos para la preservación de alimentos y para la utilización contra agentes bacterianos en terapias humana y animal (Talavera- Gonzales, 2021). Los bacteriófagos al ser virus tiene vida intracelular obligada y están constituidos por una molécula de ácido nucleico, además de poseer un tamaño que varía entre 20-200 nanómetros, participando activamente en la vida bacteriana, codificando la producción de enzimas y toxinas, así como la transferencia de genes entre bacterias. Los fagos tienen distintos ciclos de infección dentro del hospedero bacteriano: infección lítica, lisogénica, pseudo-lisogénica y crónica (Weinbauer, 2004).

Según el ciclo de infección se pueden clasificar en fagos virulentos y fagos templados. Los primeros no permiten la multiplicación bacteriana, no obstante, los templados sí la permiten cuando la población de es baja, además, los fagos templados juegan un papel importante al transmitir genes de resistencia antimicrobiana (Wipf *et al.*, 2014).

Los fagos virulentos pueden impedir la multiplicación bacteriana, esta comienza con el reconocimiento de fago-receptores en la superficie bacteriana, tales como, antígenos, pilis, glucagón, polisacáridos, proteínas y otras estructuras dando lugar a la absorción viral; posteriormente el fago implantará su material genético (ARN y ADN) en la bacteria destruyendo así el material genético de las bacterias hospedadoras mediante acción enzimática, replicándose y ensamblándose finalmente en nuevos fagos que producen holinas y endolisinas, las primeras son

proteínas transportadoras que permiten a las endolisinas atravesar la membrana hasta su sitio de acción, degradando el peptidoglucano y formando poros, lo que provoca una despolarización produciendo lisis bacteriana, con ello la liberación y la formación de nuevos fagos; sin embargo, el ciclo lítico puede tener errores al destruir el material genético y ensamblar por error fragmentos de fagos provocando que la bacteria cuente con genes de resistencia y virulencia provocando que sea transferirlo al siguiente ciclo (Domínguez-Navarrete, 2020).

Los bacteriófagos han sido estudiados debido a su gran potencial antibacteriano, aunado a que son muy específicos, lo que se destaca como ventaja potencial, por lo que no afecta a las bacterias benéficas, tienen actividad lítica contra bacterias resistentes, además de su capacidad de multiplicación en el sitio de infección, por ello es necesario que se analicen y se agrupen por tipos y cepas que sean capaces de lisar a las bacterias. Por ello, actualmente la mejor manera para emplear fagos en producción animal es mediante cocteles de bacteriófagos (Clavijo *et al.*, 2019).

Si bien es cierto que los fagos tienen un espectro limitado, los cocteles de bacteriófagos son una estrategia para ampliar dicho espectro ya que es difícil determinar todas las cepas bacterianas presentes en un centro de producción animal y la presencia de bacterias fagoresistentes. Se han estudiado tanto fagos individuales como cocteles simples y mixtos. Donde, la diferencia entre fagos individuales y cocteles es la cantidad de fagos contra un mismo género bacteriano, donde a partir de dos fagos se considera como coctel, sin importar a que familia de fago pertenece (Fischer *et al.*, 2013). La diferencia entre cocteles simples y cocteles mixtos radica en la variedad de fagos contra géneros bacterianos, donde se considera como coctel mixto a partir de dos géneros bacterianos (Schulz *et al.*, 2018).

Se han realizado investigaciones en las que se inició administrando dosis bajas, las que fueron incrementaron gradualmente, inclusive, extendieron los géneros y cepas bacterianas objetivo, formando cocteles y demostrando resultados superiores a los fagos individuales; encontrando que los cocteles mixtos son más eficientes que los cocteles simples, pues se observó que la población de bacterias potencialmente

patógenas que forman parte de la microbiota intestinal se controla aunque tengan menor dosis de fagos. A pesar de la falta de más investigación para evaluar el recuento bacteriano post tratamiento de la cepa bacteria objetivo, dado que la mayoría de los trabajos evalúan solamente los géneros bacterianos, microbiota intestinal y en menor medida la excreción, que se ha estudiado para controlar la transmisión horizontal (Honorio-Javes *et al.*, 2021).

Se han descrito bacteriófagos virulentos como un buen sustituto de antibióticos promotores de crecimiento en la producción animal, en estudios experimentales se ha demostrado la capacidad de reducir la mortalidad en aves de posturas con presencia de bacterias patógenas, además, mejoraron los parámetros productivos. Con estos hallazgos se ha justificado la necesidad de proteger la utilización de cocteles de fagos líticos para combatir la resistencia fagocítica y el uso de cocteles mixtos para aumentar el espectro. Con todo, la utilización óptima en la producción comercial es mediante cocteles mixtos de fagos líticos protegidos. Existen productos comerciales disponibles, aunque, es necesario que se elaboren cocteles mixtos de fagos líticos protegidos que sean personalizados según los desafíos de cada granja o unidad de producción animal (Amato *et al.*, 2020).

Se han reportado casos de fagoresistencia en medicina veterinaria, aunque es mucho menor de la que presentan los antibióticos; pese a que se ha encontrado que mucha vez las bacterias al adquirir resistencia a los fagos, estas reducen su virulencia o se vuelven sensibles a antibióticos a los que antes eran resistentes. Aunque su utilización aún no está aprobada por completo, se han llegado a usar solo cuando los antibióticos no han tenido eficacia en el tratamiento (Dominguez, 2020).

4.9.5. Terapia con anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos son glucoproteínas del sistema inmune se producen a partir de las células B, son capaces de producir una respuesta a una sustancia extraña (antígeno) y poseen la capacidad de unirse de manera específica a un determinante

antigénico dando como consecuencia la activación de una serie de mecanismos que provocan la eliminación de la bacteria (Abbas *et al.*, 2009).

Estructuralmente los anticuerpos tienen un arreglo simétrico constituido por dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas idénticas entre sí, estas constan de ubicaciones amino terminales variables y de regiones carboxilo terminales constantes. Funcionalmente, los anticuerpos se dividen en una fracción que involucra el reconocimiento antigénico, denominada Fab, y una fracción cristalizable (Fc) que media funciones efectoras como la citotoxicidad celular que depende del anticuerpo (Jiménez, 2021).

Los anticuerpos monoclonales tienen el potencial de reducir la necesidad de prescribir antibióticos lo que podría traducirse en la aparición de menos cepas bacterianas resistentes (McConnell, 2019). Las ventajas que presentan al ser empleados es su elevada especificidad, de manera que no afectaría a bacterias naturales de la microbiota del hospedero; por otro lado, tendría la capacidad de proteger a los pacientes de inmediato y poca probabilidad de desarrollar resistencia (Rossmann *et al.*, 2015).

Existen diferentes mecanismos por los que los anticuerpos controlan las infecciones bacterianas, debido a que pueden unirse a un antígeno presente en la superficie de la célula bacteriana lo que provoca un cambio conformacional en las mismas que facilitan la activación del sistema del complemento y da como resultado la lisis de las células bacterianas por el ataque a la membrana; un segundo mecanismo es a través de la opsonización de las bacterias, este es un proceso por el cual serán ingeridas y destruidas por un fagocito al ser marcados por anticuerpos. También pueden actuar por neutralización de las exotoxinas bacterianas, inhibiendo la unión de la bacteria con sus sitios dianas o impidiendo que puedan comunicarse con otras subunidades de toxinas; no obstante, no cuenta con actividad antibacteriana directa pero su efecto proporciona al hospedero tiempo durante el cual pueda activar su respuesta (Fernández, 2021).

Sin embargo, un gran problema al momento de estar en contacto con las bacterias y tratar de destruir a estos agentes bacterianos con el uso de anticuerpos monoclonales muchas de ellas están protegidas por el biofilm lo que las hace casi inaccesibles para dichos anticuerpos, debido a este mecanismo de resistencia las bacterias provocan que se liberen factores de virulencia que actúan reduciendo la cantidad de moléculas de anticuerpos. Aunque la composición del biofilm es variable entre bacterias esta puede secretar exopolisacáridos que forma unas estructuras similares a setas entre las cuales se observa la presencia de canales que son capaces de secretar proteínas que neutralizan a los anticuerpos un ejemplo de esto es la proteína A de *Staphylococcus aureus* que se une al antibiótico e impide la opsonización (Lasa *et al.*, 2005).

Las terapias de anticuerpos monoclonales contra agentes bacterianos se han dirigido a numerosos epítomos de bacterias y a sus factores de virulencia, los primeros esfuerzos se centraron principalmente en la neutralización de toxinas, de hecho las tres terapias actuales autorizadas por la FDA contra bacterias están dirigidos a las exotoxinas bacterianas, las terapias con anticuerpos monoclonales inhiben la virulencia de la bacteria evitando la invasión o el daño del hospedero sin crear presiones selectivas sobre el organismo, en los últimos años se han investigado diferentes maneras de producir anticuerpos monoclonales contra toxinas de bacterias como *Streptococcus pyogenes*, *Clostridium* y *Escherichia coli* (Segundo-Arizmendi *et al.*, 2015).

Una de las formas de producir anticuerpos monoclonales es mediante la generación de hibridomas que radica en la fusión de un linfocito B de un animal previamente inmunizado con el antígeno de interés induciendo una respuesta humoral por linfocitos B para defenderse del antígeno. Debido a que los linfocitos B son células de vida limitada, se fusionan logrando extraer varios clones de linfocitos B frente al antígeno, por lo que se obtienen varios anticuerpos frente al antígeno (Fernández, 2021). Posteriormente, se seleccionan aquellos hibridomas que provienen de un linfocito B, obteniendo una célula que produce los anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos producidos por animales pueden producir rechazo en el individuo,

aunque se han intentado desarrollar métodos para generar anticuerpos similares a los producidos por el cuerpo humano, los que han tenido mejores resultados son los provenientes del ratón (Carvajal *et al.*, 2019).

Para que las hibridomas se multipliquen y produzcan anticuerpos, hay que proporcionarles las condiciones de pH, temperatura, oxígeno, nutrientes necesarios y medios de cultivo, se introducen en unos recipientes llamados biorreactores, los más eficientes son aquellos en los que las células están en suspensión en un medio de cultivo líquido, los anticuerpos extraídos del biorreactor son **purificados y concentrados** para su uso comercial (Flores, 2023).

Se han realizado varios ensayos donde los anticuerpos han demostrado tener efectividad contra agentes bacterianos como lo ha exhibido la toxina del ántrax, se une a su receptor de la célula huésped. Raxibacumab fue aprobado por la FDA, en 2012 para la profilaxis y el tratamiento del ántrax por inhalación y ahora se recomienda como adyuvante de antibióticos; sin embargo, fue aprobado sobre la base de la eficacia en animales (Prada-Peñaranda *et al.*, 2015).

En los últimos años se han realizado intentos de generar anticuerpos monoclonales contra toxinas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, algunas especies de Clostridios y *Escherichia coli* con éxito variable. El bezlotoxumab aprobado por la FDA, que se dirige a *C. difficile* está actualmente aprobado para prevenir la recurrencia de la infección, pero no se ha demostrado que cure la infección activa (Motley *et al.*, 2019).

Otra aplicación de la tecnología es la producción de anticuerpos policlonales en animales como pollos, conejos, cabras, vacas, camelidos. Para probar la eficacia de los anticuerpos policlonales humanos derivados de animales, se realizaron estudios de factibilidad utilizando antisueros y γ -globulina purificada de ratones inmunizados con *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina o virus de la encefalitis japonesa (JEV). Los antisueros derivados de ratones TC y la γ -globulina mostraron un título y una eficacia mucho mayores en términos de actividad neutralizante de los patógenos *in vitro* e *in vivo* que el suero humano o la globulina γ , preparada a partir de sangre humana (Verma, 2023).

4.9.6. Vacunas

La vacunación contra bacterias ha tomado relevancia en los últimos años debido a la pérdida de efectividad de los antibióticos ya que se intenta encontrar nuevas alternativas a su uso; sin embargo, las vacunas no son un método para utilizar en el tratamiento de la enfermedad más bien para prevenirla, es por esto que se considera como una buena alternativa para la prevención de enfermedades bacterianas en humanos y animales. Cuando son tratadas logran reducir el potencial infeccioso, esto lo logran desarrollando toxinas inactivadas o proteínas recombinantes no tóxica pero derivada de la exotoxina que brinda protección contra la enfermedad, aunque el grado de protección de estas vacunas varía dependiendo de la patogenia de la enfermedad (Kay *et al.*, 2019).

Las exotoxinas son producidas dentro del citoplasma bacteriano y son excretadas a través de la pared celular o liberados por lisis de bacterias desencadenando la infección del huésped. La mayoría de las exotoxinas son proteínas con alta masa molecular lo que los hace buenos antígenos para utilizarse en vacunas, las excepciones son las enterotoxinas termoestables de *Escherichia coli* enterotoxigénica, que son toxinas de bajo peso molecular y poco inmunogénicas lo que las hace difíciles de tratar. Por ello es necesario identificar los genes bacterianos y los antígenos implicados en la supervivencia en el hospedero para determinar lo que hace que la bacteria sea dañina. Estos incluyen tanto los genes de mantenimiento como los implicados en la biosíntesis de componentes estructurales bacterianos o en la síntesis de metabolitos esenciales, y genes de virulencia y sus productos (Romero-Pérez 2021).

Las primeras vacunas contra enfermedades bacterianas se desarrollaron a finales del siglo XIX por Pasteur, y consistían en microorganismos atenuados que tenían la posibilidad de modificar artificialmente la virulencia de un agente infeccioso e inducir protección con él, hoy en día, las vacunas contra enfermedades bacterianas consisten en microorganismos vivos atenuados, bacterias muertas, componentes microbianos purificados, conjugados de polisacáridos proteínas transportadoras, proteínas recombinantes o ADN (Seeberger, 2021).

En los animales donde se utilizan vacunas contra bacterias son más comunes de usar las que contienen microorganismos muertos, componentes microbianos purificados o proteínas recombinantes, unos ejemplos de estos son vacunas contra infecciones por clostridios, *Actinobacillus* y rinitis atrófica progresiva; sin embargo, no todas estas vacunas están disponibles para uso en animales a pesar del nivel de conocimientos epidemiológicos, moleculares y farmacológicos que hoy en día se tiene, si las vacunas propuestas no superan alguna de las fases del modelo animal o del ensayo clínico, los investigadores deben iniciar desde cero. La cantidad de factores a considerar para que existan vacunas para todos los virus y bacterias es inmensa puesto que la vacuna no solo debe atacar al agente causal, sino que también debe asegurar la integridad de los animales y humanos (Zaragoza *et al.*, 2019).

Varias vacunas autorizadas, dirigidas tanto a agentes bacterianos humanos y animales como virales han tenido beneficios contra la resistencia bacteriana al reducir el consumo injustificado de antibióticos, existen varias vacunas en investigación, con potencial para reducir la propagación de patógenos bacterianos resistentes a múltiples fármacos, también se encuentran en diversas etapas de desarrollo clínico. Sin embargo, las vacunas como herramienta para combatir la resistencia a los antimicrobianos siguen siendo subestimadas y subutilizadas. Debido a la movilización mundial de recursos en la industria y la salud pública es clave maximizar el uso de vacunas autorizadas, y el desarrollo de nuevas vacunas profilácticas podría tener un profundo impacto en la reducción de la resistencia bacteriana (González-Romo y Picazo, 2015).

Las vacunas actúan a través de vías que inducen respuestas inmunitarias protectoras que son específicas del patógeno y se dirigen a uno o más factores de virulencia bacterianos, como toxinas o adhesinas, ya sea neutralizándolas o activando los brazos efectores del sistema inmune para eliminar el patógeno bacteriano a través del complemento o por opsonofagocitosis (Forthal 2014).

Mientras tanto, en la medicina veterinaria, las vacunas para uso en animales deben tener ciertas características como ser eficaces, económicas, fáciles de administrar,

adecuadas para la vacunación masiva y estables en condiciones de campo. Las vacunas de ADN se han propuesto como soluciones potenciales para las enfermedades en aves, ya que son vacunas de subunidades sin riesgo de infección o reversión a la virulencia. Mientras que vacunas de ADN se pueden utilizar para inmunizaciones simultáneas contra múltiples patógenos y son más fáciles de diseñar, además, de económicas de fabricar y almacenar (Jazayeri y Poh 2019).

Se ha observado que la administración de vacunas de ADN estimula la respuesta inmune y brinda protección contra los desafíos en diferentes modelos animales. Aunque las vacunas de ADN ofrecen ventajas, existen contratiempos que incluyen la incapacidad de inducir una inmunidad fuerte y el hecho de que actualmente no son aplicables para la vacunación masiva, esto impide el uso de vacunas de ADN en la industria avícola, porcina y bovina. Se ha propuesto el uso de vehículos biológicos o físicos como una solución para superar las limitaciones actuales de administración de vacunas de ADN para aplicaciones veterinarias. A pesar del éxito de algunas vacunas de ADN en modelos de animales pequeños en aplicaciones veterinarias, todavía existen limitaciones en la entrega de plásmidos y falta de inmunogenicidad en modelos de animales grandes (Haesebrouck, *et al.*, 2004).

La protección contra estas bacterias generalmente está mediada por anticuerpos contra sus antígenos de superficie y ciertos antígenos secretados, pero la inmunidad celular también puede desempeñar un papel. Se discute la eficacia de algunas vacunas como la de erisipela porcina, las infecciones por *Streptococcus suis*, las infecciones por *Mycoplasma hyopneumoniae* y la disentería porcina (Ladero, 2016).

Para lograr que se erradiquen algunas enfermedades es importante que la vacunación sea a través de una inmunidad colectiva esta es la protección conferida a través de una amplia cobertura de vacunación a nivel de la población, a miembros de la comunidad que no están vacunados o no desarrollan respuestas inmunitarias efectivas después de la vacunación. Se necesitan altas tasas de vacunación a nivel de la producción animal para lograr la inmunidad colectiva y lograr reducir la transmisión de resistencia bacteriana y limitar el uso de antibióticos por parte animales no vacunados. La utilidad de las vacunas como herramienta para combatir

a bacterias resistentes ha sido ampliamente reconocida por centros en el control y la prevención de enfermedades como la Organización Mundial de la Salud ya que se menciona que mejorar el uso de las vacunas como una herramienta contra las bacterias requiere de la movilización global de diversos recursos en todo el espectro de la salud pública, incluidos los gobiernos, los organismos reguladores, el mundo académico, la industria biofarmacéutica, los profesionales de la salud, los encargados de formular políticas y los organismos de financiación (O'Neill, 2016).

Los avances en microbiología, biología molecular, inmunología y bioinformática han llevado a un enfoque más racional para el desarrollo de vacunas. Sin embargo, muchas vacunas antibacterianas que se utilizan actualmente en el campo inducen solo una protección parcial y se necesitan grandes esfuerzos para el desarrollo de mejores vacunas y estrategias de vacunación. Esto requiere la colaboración de diferentes disciplinas científicas y la aplicación de una gran variedad de tecnologías. Desde un punto de vista inmunológico, los desafíos incluyen la necesidad de un mejor conocimiento de cómo inducir inmunidad a nivel de la mucosa, mejores conocimientos sobre los mecanismos de muestreo, procesamiento y presentación de antígenos por parte de las células presentadoras de antígenos, así como el desarrollo de adyuvantes capaces de inducir una respuesta inmunitaria más adecuada y duradera (Clift y Salisbury, 2017).

5. Comentario final

La lucha contra la resistencia bacteriana sigue siendo un tema de importancia en los últimos años y aunque no se encuentra una alternativa concreta para la sustitución de antibióticos, cada vez más la comunidad científica se acerca a lograrlo, mientras tanto debe seguirse promoviendo el uso prudente de estos fármacos. El desarrollo de nuevas alternativas es prometedor y probablemente podrían ser utilizadas en un futuro cercano

6. Referencias

1. Abbas A. K Lichtman A.H. and Pober J. S. 8° Ed "Cellular and Molecular Immunology", Sanunders-Elsevier. (2009).
2. Alfandari, S., & Cannesson, O. (2016). Aminoglucósidos. *EMC-Tratado de Medicina*, 20 (3), 1-4. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1636541016794736>
3. Al-Jassim, N., Ansari, M. I., Harb, M., & Hong, P. Y. (2015). Removal of bacterial contaminants and antibiotic resistance genes by conventional wastewater treatment processes in Saudi Arabia: Is the treated wastewater safe to reuse for agricultural irrigation? *Water research*, 73, 277-290.
4. AlMatar, M., Albarri, O., Makky, E. A., & Köksal, F. (2021). Efflux pump inhibitors: new updates. *Pharmacological Reports*, 73, 1-16.
5. Alós, J. I. (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 33(10), 692-699. Recuperado 20 de marzo del 2023 de: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X14003413>
6. Álvarez, D. A., Garza-Mayén, G. S., & Vázquez-López, R. (2015). Quinolonas: Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. *Revista chilena de infectología*, 32(5), 499-504.
7. Amézquita, J. N. R. (2017). Resistencia bacteriana a los antibióticos, entendamos qué está pasando. *BOLETÍN CONAMED*, (15).
8. Ansari, S., Nepal, H. P., Gautam, R., Shrestha, S., Neopane, P., Gurung, G., & Chapagain, M. L. (2015). Community acquired multi-drug resistant clinical isolates of *Escherichia coli* in a tertiary care center of Nepal. *Antimicrobial resistance and infection control*, 4, 1-8.
9. Annunziato, G. (2019). Strategies to overcome antimicrobial resistance (AMR) making use of non-essential target inhibitors: A review. *International journal of molecular sciences*, 20(23), 5844.

10. Araya, A. V., Estrada-König, S., Ramírez, A. C., Rivera-Castillo, J., Chaverri-Fonseca, F., Gutiérrez-Espeleta, G., & Blanco-Peña, K. (2023). Medidas para la reducción del riesgo de contaminación ambiental con residuos de antibióticos y propagación de bacterias resistentes. *Biocenosis*, 34(1), 31-40.
11. Arias F, J. J. (2016). *La situación actual de la salud pública veterinaria en Colombia, 2016-2021* (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de Colombia). Recuperado de: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/83180/1018407353.2022.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
12. Ávila R. P. G. (2019). Resistencias asociadas a betalactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli* uropatógenas. Tesina de Licenciatura en Ciencias Biológicas. Recuperado de: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/22700/1/uy24-19488.pdf>
13. Baldoví, E. C., García, C. F., & Grau, C. S. (2016). Bacterias y virus de interés médico veterinario: análisis etimológico. *Nereis: Revista Iberoamericana Interdisciplinar de Métodos, Modelización y Simulación*, (8), 51-64.
14. Banco Mundial. International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank (2017). Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future. World Bank Group. Recuperado de: <https://documents1.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/pdf/final-report.pdf>
15. Barrantes J, K., Chacón J, L., & Arias A, M. (2022). El impacto de la resistencia a los antibióticos en el desarrollo sostenible. *Población y Salud en Mesoamérica*, 19(2), 305-329.
16. Belas, R. (2014). Biofilms flagella, and mechanosensing of surfaces by bacteria. *Trends Microbiol.*, 22(9):517-27.
17. Bello-Fernández, Z. L., Tamayo-Pérez, R., Pacheco-Pérez, Y., Puente-González, S. T., & Almaguer-Esteve, M. M. (2018). Resistencia antimicrobiana en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*, 43(6).

18. Beveridge, T. J. (1988). The bacterial surface: general considerations towards design and function. *Canadian Journal of Microbiology*, 34(4), 363-372.
19. Bisso-Andrade, A. (2018). Resistencia a los antimicrobianos. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*, 31(2), 50-59.
20. Bodede, O., Shaik, S., Chenia, H., Singh, P., & Moodley, R. (2018). Quorum sensing inhibitory potential and in silico molecular docking of flavonoids and novel terpenoids from *Senegalia nigrescens*. *Journal of ethnopharmacology*, 216, 134-146.
21. Cabalceta, & Ocampo, O. S. (2021). Bacteriófagos: terapia alternativa para el control de infecciones bacterianas. *Gestión en Salud y Seguridad Social*, 1(1), 27-30.
22. Calvo, J., & Martínez-Martínez, L. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 27(1), 44-52. Recuperado 20 de marzo del 2023. <https://medes.com/publication/46864>
23. Camou, T., Zunino, P., & Hortal, M. (2017). Alarma por la resistencia a antimicrobianos: situación actual y desafíos. *Revista Médica del Uruguay*, 33(4), 104-127
24. Cantón, R., Lifschitz, E., Aranaz, J. M., Ferrer, R., Ramírez, P., Salavert, M., ... & Fernández Díaz, J. M. (2021). Informe sobre Resistencia Antimicrobiana. Hiris Innovation Technologies. Recuperado de: <https://www.hiris.care/site/wp-content/uploads/Informe-HIRIS-RAM-FINAL.pdf>
25. Cantón, R., Akova, M., Langfeld, K., & Torumkuney, D. (2022). Relevance of the consensus principles for appropriate antibiotic prescribing in 2022. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77(Supplement_1), i2-i9.
26. Cárdenas, C. A., Bell, J. J., Davy, S. < K., Hoggard, M., & Taylor, M. W. (2014). Influence of environmental variation on symbiotic bacterial communities of two temperate sponges. *FEMS Microbiology Ecology*, 88(3), 516-527.
27. Cárdenas, J., Castillo, O., De Cámara, C., & González, V. (2018). Combatiendo la resistencia bacteriana: Una revisión sobre las terapias alternas a los antibióticos convencionales. *Bol. Venez. Infectol*, 29(9).

28. Carmona J, M. (2022). Inhibidores de bombas de eflujo: Nueva estrategia frente a la resistencia a los antibióticos.
29. Carvajal, K. B., Carrillo, G. H., Mata, R. M., Mora, K. R., Sánchez, B. Y. A., & Román, J. J. M. (2019). Anticuerpos monoclonales biespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia anticancerígena. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 13(1), 19-29.
30. Caycedo L, L., Ramírez, L. C. C., & Suárez, D. M. T. (2021). Las bacterias, su nutrición y crecimiento: una mirada desde la química. *Nova*, 19(36), 49-94.
31. CDC. Center for Diseases Control and Prevention (2019). COVID-19 y resistencia a los antimicrobianos. Recuperado de: <https://www.cdc.gov/drugresistance/covid19.html>
32. CE. (2017). A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_actionplan.pdf
33. Chávez, V. M., Ramírez-Díaz, M. I., Silva-Sánchez, J., & Cervantes, C. (2015). Resistencia bacteriana a quinolonas: determinantes codificados en plásmidos. *REB. Revista de educación bioquímica*, 34(1), 4-9. Recuperado el 14 de mayo del 2023: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-19952015000100004
34. Chen, J., Wang, B., Lu, Y., Guo, Y., Sun, J., Wei, B., ... & Wang, H. (2019). Quorum sensing inhibitors from marine microorganisms and their synthetic derivatives. *Marine drugs*, 17(2), 80.
35. Clavijo, V., Baquero, D., Hernandez, S., Farfan, J. C., Arias, J., et al. (2019). Phage cocktail SalmoFREE® reduces *Salmonella* on a commercial broiler farm. *Poultry Science*, 98(10), 5054-5063.
36. Clift C., & Salisbury DM (2017) Enhancing the role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. *Vaccine*. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.053>

37. Collado, G. N. (2019). Etiología y Perfil de Resistencia Bacteriana Según el Antibiograma en Pacientes Infectados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo. Arequipa–2018. Recuperado de: <https://repositorio.ucsm.edu.pe/handle/20.500.12920/8636>
38. COFEPRIS (2017). Guía para la comercialización de medicamentos controlados en farmacias. Recuperado de: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/305082/Gu_aREyPF_mayo_2017.pdf
39. Compagne, N., Vieira Da Cruz, A., Müller, R. T., Hartkoorn, R. C., Flipo, M., & Pos, K. M. (2023). Update on the discovery of efflux pump inhibitors against critical priority gram-negative bacteria. *Antibiotics*, 12(1), 180.
40. Corbel, A., & Rabaud, C. (2022). Glucopéptidos. *EMC-Tratado de Medicina*, 26(2), 1-5. Recuperado de: <https://www.em-consulte.com/es/article/715392/glucopeptidos>.
41. De la Salud, A. M. (2016). Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos: Opciones para establecer un marco mundial de desarrollo y rectoría a fin de respaldar el desarrollo, el control, la distribución y el uso adecuado de nuevos antimicrobianos, instrumentos diagnósticos, vacunas y otras intervenciones: Informe de la Secretaría (No. A69/24 Add. 1). Organización Mundial de la Salud. Recuperado de: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241509763>
42. Deguisa, L. R., Albano, J., & Serra, H. A. (2022). Antibióticos que actúan sobre las membranas bacterianas. Recuperado de: <https://biblioteca.sciens.com.ar/antibioticos-ha-serra-cap-3-julio-2022/67082236>
43. Domínguez-Navarrete, N. (2020). Bacteriófagos. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 20(1), 164-165.
44. Donné, J. & Dewilde, S. (2015). The challenging world of biofilm physiology. *Adv. Microb. Physiol.*, 67:235-92,

45. Dutertre, M., Martin-Blondel, G., & Marchou, B. (2017). Rifampicina. *EMC-Tratado de Medicina*, 21(2), 1-5. Recuperado de: <https://www.em-consulte.com/es/article/1123675/rifampicina>
46. EMA. (2016). Plan Nacional frente a resistencias a los antibióticos (PRAN)/proyecto ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption). *Badajoz Veterinaria*, (21), 36-41.
47. Erraqui Del Rosal, O. (2021). Evolución de la resistencia bacteriana a diferentes antibióticos. Repositorio Institucional de la Universidad de Oviedo.
48. Escobar, N. (2015). Mecanismos evolutivos que generan resistencia bacteriana en los sistemas de producción ganaderos. *Ciencias Agropecuarias*, 1(2), 27-42.
49. EFSA, European Food Safety Authority (2019) Antimicrobial resistance. Recuperado de: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/antimicrobial-resistance>
50. Espinosa, I., Báez Arias, M., Hernández Fillor, R. E., López Dorta, Y., Lobo Rivero, E., & Corona-González, B. (2019). Resistencia antimicrobiana en bacterias de origen animal: desafíos para su contención desde el laboratorio. *Revista de salud animal*, 41(3).
51. Espinoza P, D. I., & Esparza S, G. F. (2021). Resistencia enzimática en *Pseudomonas aeruginosa*, aspectos clínicos y de laboratorio. *Revista chilena de infectología*, 38(1), 69-80.
52. EOHSP. (2019). Challenges to Tackling Antimicrobial Resistance. Economic and Policy Responses. DOI 10.1017/9781108864121. Disponible en: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/432790/Challenges-to-tacklingantimicrobial-resistance.pdf
53. Fariñas, M. C., & Martínez-Martínez, L. (2013). Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 31(6), 402-409.

54. Fernández, C. A. (2021). Revisión bibliográfica: alternativas a los antibióticos ante la aparición de la multirresistencia bacteriana. Recuperado de: https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/29163/FernandezCampos_Alexia_TFG_2021.pdf?sequence=2
55. Fischer, S., Kittler, S., Klein, G., & Glünder, G. (2013). Impact of a Single Phage and a Phage Cocktail Application in Broilers on Reduction of *Campylobacter jejuni* and Development of Resistance. *PLoS ONE*, 8(10), e78543.
56. Flores H, M. G. (2023). Producción y caracterización de anticuerpos monoclonales quiméricos anti *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*. Tesis de Licenciatura. Universidad Autónoma del Estado de Morelos Recuperado de: <http://riaa.uaem.mx/handle/20.500.12055/3326>
57. Forthal, D. N. (2014). Functions of antibodies. *Microbiology spectrum*, 2(4), 2-4.
58. Freitas, A. R. (2022). Glicopeptídeos, lipopeptídeos e polipeptídeos. *APOIO institucional: APOIO científico*, 25. Recuperado de: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/146597/2/596904.pdf>
59. Fuente-Salcido, D., Margarita, N., Villarreal-Prieto, J. M., Díaz León, M. Á., & García Pérez, A. P. (2015). Evaluación de la actividad de los agentes antimicrobianos ante el desafío de la resistencia bacteriana. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 46(2), 7-16.
60. Gallardo, R, P J. (2015). Sulfas, sulfonas, trimetoprim y combinaciones; usos clínicos. Universidad Autónoma del Estado de México Facultad de Medicina. Recuperado de: <http://hdl.handle.net/20.500.11799/34387>
61. Gálvez, A. (2016). La carrera sin fin contra la resistencia a los agentes antimicrobianos: Discurso de Ingreso como Académico de Número en la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental. *Anales de la Real Academia de Ciencia Veterinarias de Andalucía Oriental*, (29), 11-26.
62. Gálvez, N. G., Pavez, D., & Pinto, M. E. (2019). Se establece mesa de trabajo intersectorial para enfrentar la resistencia bacteriana en pequeños animales. *Revista Chilena de Infectología*, 36(2). Recuperado de:

https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182019000200245

63. García-Bayona, L., & Comstock, L. E. (2018). Bacterial antagonism in host-associated microbial communities. *Science*, 361(6408), eaat2456. Recuperado de: <https://europepmc.org/article/med/30237322>
64. Gastelo A, R., & Maguiña V, C. (2018). Mecanismos de resistencia bacteriana. *Diagnóstico* 57(2), 82-6. Recuperado de: <http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/view/82/92>
65. Giono-Cerezo, S., Santos-Preciado, J. I., Rayo Morfín-Otero, M. D., Torres-López, F. J., & Alcántar-Curiel, M. D. (2020). Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. *Gaceta médica de México*, 156(2), 172-180.
66. González-Benítez, N. (2023). Transformación Bacteriana. Prácticas, Fisiología y Ecología Bacterianas. Recuperado de: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/deed.es>
67. González, G., Mella, S., Zemelman, R., Bello, H., & Domínguez, M. (2004). Integrones y cassettes genéticos de resistencia: estructura y rol frente a los antibacterianos. *Revista médica de Chile*, 132(5), 619-626.
68. González-Romo, F., & Picazo, J. J. (2015). El desarrollo de nuevas vacunas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 33(8), 557-568.
69. Haesebrouck, F., Pasmans, F., Chiers, K., Maes, D., Ducatelle, R., & Decostere, A. (2004). Efficacy of vaccines against bacterial diseases in swine: what can we expect? *Veterinary microbiology*, 100(3-4), 255-268.
70. Hamon, A., Bastides, F., & Lefort, A. (2021). Betalactámicos. *EMC-Tratado de Medicina*, 25(2), 1-7. Recuperado de: <https://www.em-consulte.com/es/article/1444705/betalactamicos>
71. Hanna, N., Tamhankar, A. J., & Lundborg, C. S. (2023). Antibiotic concentrations and antibiotic resistance in aquatic environments of the WHO Western Pacific and South-East Asia regions: a systematic review and probabilistic environmental hazard assessment. *The Lancet Planetary Health*, 7(1), e45-e54.

72. Harshey, R. M. (2003). Bacterial motility on a surface: many ways to a common goal. *Annual Reviews in Microbiology*, 57(1), 249-273
73. Havenga, B., Ndlovu, T., Clements, T., Reyneke, B., Waso, M., & Khan, W. (2019). Exploring the antimicrobial resistance profiles of WHO critical priority list bacterial strains. *BMC microbiology*, 19, 1-16.
74. Hernández, F. X. S. (2021). *Type iv pili and their role in virulence in vibrio vulnificus* (Doctoral dissertation, Universitat de València). Recuperado de: <https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/78982/TESIS%20FINAL%20MAYO%206%20CON%20ARTICULOS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
75. Honorio-Javes, C. E., Vallenas-Sánchez, Y., & Bazán Pérez, J. T. (2021). Coctel de bacteriófagos como sustituto de promotores de crecimiento tipo antibiótico en avicultura. *Scientia Agropecuaria*, 12(4), 499-508.
76. Hospenthal, M. K., Costa, T. R., & Waksman, G. (2017). A comprehensive guide to pilus biogenesis in Gram-negative bacteria. *Nature reviews microbiology*, 15(6), 365-379.
77. Iglesias, J. O. (2019). Comprendiendo la resistencia a antibióticos. *Revista de Investigación y Educación en Ciencias de la Salud (RIECS)*, 4(2), 84-89.
78. INSP. (2010). Resistencia bacteriana. <https://www.insp.mx/lineas-de-investigacion/medicamentos-en-salud-publica/investigacion/resistencia-antimicrobiana.html>
79. Jazayeri, S. D., & Poh, C. L. (2019). Development of universal influenza vaccines targeting conserved viral proteins. *Vaccines*, 7(4), 169.
80. Jiménez, A. (2020). Péptidos antimicrobianos y proteína bacteriostática mecanismos moleculares de la respuesta innata. Recuperado de: <https://www.youtube.com/watch?v=aLkUTv3Ugk0&t=145s>
81. Jiménez J, A. (2021). Los anticuerpos monoclonales como estrategia terapéutica. Tesis de Licenciatura. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco. Recuperado de: <https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/handle/123456789/26342>
82. Jiménez T, D. A. (2020). Búsqueda de inhibidores de quorum sensing a partir de compuestos volátiles provenientes de aceites esenciales. Recuperado de:

<https://repository.udistrital.edu.co/bitstream/handle/11349/26410/Jim%C3%A9nezTutaDiegoArmando2020.B%C3%BAsqueda%20de%20inhibidores%20de%20quorum%20sensing%20a%20partir%20de%20compuestos%20vol%C3%A1tiles%20provenientes%20de%20aceites%20esenciales.pdf?sequence=5>

83. Kay, E., Cuccui, J., & Wren, B. W. (2019). Recent advances in the production of recombinant glycoconjugate vaccines. *npj Vaccines*, 4(1), 16.
84. Ladero L, V. M. (2016). Las bacterias como fuente de vacunas. Universidad de Oviedo. Recuperado de: <http://hdl.handle.net/10261/189499>
85. Lamut, Peterlin Mašič, L., Kikelj, D., & Tomašič, T. (2019). Efflux pump inhibitors of clinically relevant multidrug resistant bacteria. *Medicinal Research Reviews*, 39(6), 2460-2504.
86. Lasa, I., Del Pozo, J. L., Penadés, J. R., & Leiva, J. (2005). Biofilms bacterianos e infección. In: *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. Vol. 28, No. 2, pp. 163-175. Gobierno de Navarra. Departamento de Salud.
87. LaSarre, Breah, Federle, M. (2013). Exploiting Quorum Sensing To Confuse Bacterial Pathogens. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 77, 73 - 111.
88. León RL, Duque SC. (2019). Endosporulación en micobacterias. *Revista Biosalud*. 18 (1): 85-96. DOI: 10.17151/biosa.2019.18.1.7
89. Lim C, Takahashi E, Hongsuwan M et al. (2016). Epidemiology and burden of multidrug-resistant bacterial infection in a developing country. *Elife* 2016; 5: e18082. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5030096/pdf/elif-18082.pdf>
90. Lincopan, N. (2021). Vigilancia genómica de la resistencia bacteriana en «Una Salud»: Perspectivas y desafíos para Latino América. In *I Congreso de Microbiología Veterinaria (CMV)*. La Plata, modalidad virtual, 4, 5 y 6 de agosto de 2021. Recuperado de: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/122818>
91. Lindmeier, C. (2017). Dejemos de administrar antibióticos a animales sanos para prevenir la propagación de la resistencia a los antimicrobianos, WHO.

- Recuperado de: <https://www.who.int/es/news/item/07-11-2017-stop-using-antibiotics-in-healthy-animals-to-prevent-the-spread-of-antibiotic-resistance>
92. Lloyd, D. H., & Page, S. W. (2018). Antimicrobial stewardship in veterinary medicine. Antimicrobial resistance in bacteria from livestock and companion animals, 675-697. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29916349/>
 93. Lomovskaya, O., & Bostian, K. A. (2006). Practical applications and feasibility of efflux pump inhibitors in the clinic—a vision for applied use. *Biochemical pharmacology*, 71(7), 910-918.
 94. López-Pliego, L., & Castañeda, M. (2022). ¿cómo las bacterias perciben señales del medio ambiente? *RD-ICUAP*, 8(23), 131-138. Recuperado de: <http://rd.buap.mx/ojs-dm/index.php/rdicuap/article/view/813>
 95. López-Velandia, D. P., Torres-Caycedo, M. I., & Prada-Quiroga, C. F. (2016). Genes de resistencia en bacilos Gram negativos: Impacto en la salud pública en Colombia. *Universidad y salud*, 18(1), 190-202.
 96. Lorenzo, J. D. J. C., Ramírez, A. M., & Muñoz, Y. G. (2011). Polimixinas en la era de la multidrogorresistencia. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, 24(98), 66-70.
 97. Macancela, A. P. I. (2018) Antibióticos. Universidad Católica de Cuenca Sede Azogues Unidad Académica de Salud y Bienestar Carrera de Medicina. Antibióticos. Recuperado de: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/58910997/Antibioticos._Investigacion_1-libre.pdf?1555388586=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DAntibioticos_Investigacion_1.pdf&Expires=1696963216&Signature=dnubV8GFFKRL03A7hUkMwqMJxWdAQjfgkcfgjFnhSkhxmRbiY5GWyBNITXDOMc3YaHE81R4FoNfs3Q2e4--lbmsDCkbJBXvG6TZwUByyFo5cuttfZI4IJFmkLZ8aVRxNGLdzIB-JHlZr7SXXkWOZVOOihZ6z5xcKNY3ZStDkeyPbfFZTVDTntnMsBI2GDzE~2M0ytngvD9ZJlj2L8tR5hoxpfYap5JBODTXLdZK6Rq0ObMhmlgCJMtOKzx76n4EC1~FEGOF9Fy-WKbZbNiiat4brczs9n5zSoWMvTFGU-

BVVifSiUR~eYFiJaFUJqhisBd7UIY3CFp78OBYWMxitLg__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA

98. Malik, E., Dennison, S. R., Harris, F., & Phoenix, D. A. (2016). pH dependent antimicrobial peptides and proteins, their mechanisms of action and potential as therapeutic agents. *Pharmaceuticals*, 9(4), 67.
99. Manaf., Albarri, O., Makky, E. A., & Köksal, F. (2021). Efflux pump inhibitors: new updates. *Pharmacological Reports*, 73, 1-16.
100. Mancuso, G., Midiri, A., Gerace, E., & Biondo, C. (2021). Bacterial antibiotic resistance: The most critical pathogens. *Pathogens*, 10(10), 1310.
101. Manuz G, M. D. C. (2021). Uso adecuado de los antibióticos. Recuperado de: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/22483>
102. Márquez, B. (2005). Bacterial efflux systems and efflux pumps inhibitors. *Biochimie*, 87(12), 1137-1147.
103. Martínez-Ezquerro, J. D. (2020). Consecuencias de la transferencia horizontal de genes en la evolución genómica eucarionte [Consequences of horizontal gene transfer in eukaryotic genomic evolution]. Recuperado de: <https://thesiscommons.org/2du47/>
104. Martínez-Mora, M. m., Sardia- Alfonso, G., Rondón- Castillo, A J., Pérez-Rojas, A, & Pérez-Hernández, Y. (2023). Composición fitoquímica y propiedades antibacterianas de *Ricinus communis* L. *Pastos y Forrajes*, 46.
105. Martínez R, A. (2023). El uso de antibióticos en la producción de alimentos y su efecto sobre la salud. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco. Grado en Nutrición Humana y Dietética.
106. Matagne A., Lamotte-Brasseur J. and Frére J.M. (1998). Catalytic properties of class A β -lactamases: efficiency and diversity. *Biochem. J.* *Biochem J.*, 330:581-598.
107. McCarter Y.S (2005). Manual de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana. Modos de Acción de los Antimicrobianos. Library of Congress Cataloging-in-Publication Data Recuperado de: https://www3.paho.org/spanish/ad/ths/ev/labs_sucep_antimicro.pdf

108. McConnell, M. J. (2019). Where are we with monoclonal antibodies for multidrug-resistant infections? *Drug Discov Today* 24(5), 1132-1138. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.03.002>
109. McCoy, L. S., Xie, Y., & Tor, Y. (2011). Antibiotics that target protein synthesis. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, 2(2), 209-232.
110. Millanao, A. R., Mora, A. Y., Villagra, N. A., Bucarey, S. A., & Hidalgo, A. A. (2021). Biological effects of quinolones: a family of broad-spectrum antimicrobial agents. *Molecules*, 26(23), 7153. Recuperado 14 de mayo del 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8658791/>
111. Molina L, J., & Manjarrez Z, M. E. (2015). Microbiología Bacteriología y Virología. *SA de CMP*, 294-302.
112. Mollinedo, P., & Gonzáles, C. (2014). Bacterias Gram negativas. *Revista de Actualización Clínica Investiga*, 49, 2609.
113. Moredo, F. A., & Carriquiriborde, M. (2019). Capítulo 1. Mecanismos de patogenicidad bacterianos. *Patogenicidad microbiana en Medicina Veterinaria*, 6. Recuperado 09 de mayo del 2023. https://issuu.com/indirivacua/docs/patogenicidad_microbiana_en_medicin
114. Moreno, C., González, R., & Beltrán, C. (2009). Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 69(2), 185-192.
115. Motley, M. P., Banerjee, K., & Fries, B. C. (2019). Monoclonal antibody-based therapies for bacterial infections. *Current opinion in infectious diseases*, 32(3), 210.
116. Mullard, A. (2016). An audience with... Jim O'Neill. *Nature Reviews Drug Discovery*, 15(8), 526-527.
117. Muñoz I, E. (2018). Análisis del comportamiento de los principales géneros bacterianos frente a antimicrobianos, obtenidos a partir de muestras clínicas de origen animal remitidas a un laboratorio veterinario de la ciudad de Cali, Colombia durante los años 2013-2014 (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de La Plata). Recuperado de: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/66364>

118. Muro, A. L., Celis, A. B., & Chan, M. G. C. (2019). Diálogo entre bacterias ¿cómo se comunican las bacterias? *Recursos Naturales y Sociedad*. Vol. 5 (1): 24-39. Recuperado de: https://www.cibnor.gob.mx/revistas/pdfs/vol5num1/3_DIALOGO_BACTERIAS.pdf
119. Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2017). *Microbiología médica*. Elsevier Health Sciences.pp 162- 169. Recuperado 09 de mayo del 2023
[https://www.berri.es/pdf/MICROBIOLOG%C3%8DA%20M%C3%89DICA%20\(Libro%20+%20eBook\)/9788491138082](https://www.berri.es/pdf/MICROBIOLOG%C3%8DA%20M%C3%89DICA%20(Libro%20+%20eBook)/9788491138082)
120. Mussaret BZ, Dreser A, Figueroa IM. A collaborative initiative for the containment of antimicrobial resistance in Mexico. *Zoonoses Public Health*. 2015; 62:52-57.
121. Noor, A. U., Kabir, H., Chowdhury, M. A., Ather, M. F., & Hasan, M. K. (2023). An emerging route to antibiotic resistance in South Asia: a correspondence. *Annals of Medicine and Surgery*, 85(2), 335.
122. Ochoa, A. (2015). Los péptidos antimicrobianos ¿Una nueva alternativa? Recuperado de: <https://www.youtube.com/watch?v=XprFwSWWInE>.
123. OEC. (2022). Observatorio de complejidad económica. Recuperado de: <https://www.economia.gob.mx/datamexico/es/profile/product/antibiotics#intercambio-comercial-internacional>
124. Olascoaga-del Ángel, K. S., Sánchez-Evangelista, G., Carmona-Navarrete, I., del Carmen Galicia-Sánchez, M., Gómez-Luna, A., Islas-Arrollo, S. J., & Castañeda-Sánchez, J. I. (2018). Péptidos antimicrobianos, una alternativa prometedora para el tratamiento de enfermedades infecciosas. *Gaceta Medica de México*, 154(6), 681-688.
125. OMS. (2021). Resistencia antimicrobiana. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

126. O'Neill J (2016). The review on antimicrobial resistance. Tackling drug resistant infections globally: final report and recommendations. https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf.
127. Opperman, T. J., & Nguyen, S. T. (2015). Recent advances toward a molecular mechanism of efflux pump inhibition. *Frontiers in microbiology*, 6, 421.
128. OPS. (2021). La resistencia antimicrobiana pone en riesgo la salud mundial. <https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2021-resistencia-antimicrobiana-pone-riesgo-salud-mundial>.
129. Orden, J. A., y de la Fuente L, R. (2001). Repercusiones en la salud pública de la resistencia a quinolonas en bacterias de origen animal. *Revista Española de salud publica*, 75(4), 313-320. Recuperado 14 de mayo del 2023. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272001000400005
130. Oromí, J. (2000). Resistencia bacteriana a los antibióticos. *Medicina integral: Medicina preventiva y asistencial en atención primaria de la salud*, 36(10), 367-370.
131. Ortiz L, C. (2019). Diseño, síntesis, caracterización y evaluación in vitro de la actividad de los péptidos antimicrobianos contra bacterias patógenas resistentes a antibióticos. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 43(169), 614-627.
132. Paluch, E., Rewak-Soroczyńska, J., Jędrusik, I., Mazurkiewicz, E., & Jermakow, K. J. A. M. (2020). Prevention of biofilm formation by quorum quenching. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104, 1871-1881.
133. Patiño B, D. P., Pérez Acevedo, L. V., Torres Caycedo, M. I., Rosas Leal, D. A., & Di Filippo Iriarte, G. (2018). Uso de biocidas y mecanismos de respuesta bacteriana. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 37(3), 1-17.

134. Perea, L. (2013). Manual de Microbiología y Parasitología. Recuperado de: <https://www.unaj.edu.ar/wp-content/uploads/2018/06/Manual-de-Microbiologia-y-Parasitologia-2013.pdf>
135. Pérez, H. J., & Robles C, A. (2013). Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Revista médica MD*, 4(3), 187-192. Recuperado 09 de mayo del 2023. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2013/md133i.pdf>
136. Pérez-Cano, H. J., & Robles-Contreras, A. (2013). Basic aspects of the mechanisms of bacterial resistance. *Revista Médica MD*, 4(3), 186-191.
137. Pérez, M., & Mota, M. (2006). Morfología y estructura bacteriana. *Temas de bacteriología y virología médica*, 23-42. Recuperado de: https://clasesparticularesdebioquimica.files.wordpress.com/2016/05/seccion_1_libro_temas_byv_medica.pdf
138. PNUMA (2017). Fronteras 2017. Nuevos temas de interés ambiental. Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, Nairobi. Recuperado de: <https://www.unep.org/es/resources/fronteras-2017-nuevos-temas-de-interes-ambiental>
139. Prada-Peñaranda C., Holguín-Moreno A. V., González-Barrios A. F., Vives-Flórez M. J (2015). Fagoterapia para el tratamiento de infecciones bacterianas. *Univ. Sci.* 2015, Vol. 20 (1): 43-59. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/unsc/v20n1/v20n1a04.pdf>
140. Quiñones Pérez, D. (2017). Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud". *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 69(3), 1-17
141. Rasmussen T, Givskov M. (2006). Quorum sensing: a bargain of effects. *Microbiology*. 2006; 152(4): 895-904.
142. Rehman ZU, Leiknes T (2018). Quorum-quenching bacteria isolated from Red Sea sediments reduce biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol* 9:1354.

143. Reyes, E. M. (2023). Programa educativo sobre uso de antibióticos, prevención de resistencia antimicrobiana, dirigido al personal sanitario, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social Ambato, diciembre 2021-marzo 2022.
144. Rice, L. B. (2012). Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to β -lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 87, No. 2, pp. 198-208). Elsevier.
145. Rivera C, L. G., Motta D, P. A., Cerón U, M. F., & Chimonja C, F. A. (2012). Resistencia de la Salmonela a los antimicrobianos convencionales para su tratamiento. *CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*, 7(1), 116-129.
146. Rodríguez Á, M. (2002). Aminoglycosides. *Enfermedades infecciosas y microbiología*, 22(1), 20-30. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/contenido.cgi?IDPUBLICACION=1180>
147. Rodríguez, H. (2022). 2050 Resistencia a los antibióticos responsable de 10 millones de muertes anuales. National geographic. Recuperado de: https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/2050-resistencia-a-antibioticos-sera-responsable-10-millones-muertes-anuales_18090
148. Rodríguez, P. A., & Arenas, R. (2018). Hans Christian Gram y su tinción. *Dermatología cosmética, médica y quirúrgica*, 16(2), 166-167.
149. Romero-Pérez, L. E. (2021). Vacunas para el control de enfermedades en animales. *Revista Agrociencia*, 5(20), 84-88.
150. Rossmann, F. S., Laverde, D., Kropec, A., Romero-Saavedra, F., Meyer-Buehn, M., & Huebner, J. (2015). Isolation of highly active monoclonal antibodies against multiresistant grampositive bacteria. *PLoS One*, 10(2), e0118405. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118405>
151. Russell, A. D. (1999). Bacterial resistance to disinfectants: present knowledge and future problems. *Journal of Hospital infection*, 43, S57-S68. Recuperado 09 de mayo del 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10658759/>

152. Ruiz de Galarreta Beristain, M. (2021). La resistencia a los antibióticos, un problema de salud global: las infecciones por microbacterias ultrarresistentes. Recuperado de: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/23549>
153. Sainz De la Maza Arnal, P. S. (2014). Estudio de la actividad de bombas de eflujo de *Mycobacterium tuberculosis* en un modelo de *Escherichia coli*. Recuperado de: <https://core.ac.uk/download/pdf/289975518.pdf>
154. Sager, M.; Benten, W. P.; Engelhardt, E.; Gougoula, C. & Benga, L. (2015). Characterization of Biofilm Formation in [*Pasteurella*] pneumotropica and [*Actinobacillus*] muris Isolates of Mouse Origin. *PLoS One*, 10(10): e0138778,
155. Sanchez-Calderón, J. D. S. (2023). ¿Por qué enfocarse principalmente en las bacterias? *Enfermedades infecciosas en ginecología y obstetricia*.
156. Sánchez, P., Muñoz, R., & Gutiérrez, N. P. (2012). Resistencia bacteriana a los antibióticos: mecanismos de transferencia. *Spei Domus*, 8(17). Recuperado de: [file:///C:/Users/Juan%20Jos%C3%A9%20Ojeda/Downloads/manfred,+Art_04%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Juan%20Jos%C3%A9%20Ojeda/Downloads/manfred,+Art_04%20(1).pdf)
157. Santos-López, A. (2016). Importancia de los plásmidos ColE1 en la resistencia a antibióticos. Recuperado de: <https://docta.ucm.es/entities/publication/4f8755f1-5073-4b26-aa89-3355ae6282e7>
158. Schulz, P., Robak, S., Dastych, J., & Siwicki, A. K. (2018). Influence of bacteriophages cocktail on European eel (*Anguilla anguilla*) immunity and survival after experimental challenge. *Fish Shellfish Immun.* 84, 28-37
159. Schwarz, S., Loeffler, A., & Kadlec, K. (2017). Bacterial resistance to antimicrobial agents and its impact on veterinary and human medicine. *Advances in Veterinary Dermatology*, 8, 95-110. Recuperado 20 demarzo del 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27581211/>

160. Seeberger, P. H. (2021). Discovery of semi-and fully-synthetic carbohydrate vaccines against bacterial infections using a medicinal chemistry approach: focus review. *Chemical Reviews*, 121(7), 3598-3626.
161. Segundo-Arizmendi, N., Hernández-Baltazar, E., Villegas, O., & Torres-Angeles, O. (2015). Los bacteriófagos como una alternativa en el tratamiento de enfermedades infecciosas Bacterianas (Fagoterapia). Recuperado de: https://www.academia.edu/63465880/La_fagoterapia_como_tratamiento_alternativo_para_infecciones_bacterianas_multirresistentes
162. Segundo, N., Hernández, E., López, O., & Torres, O. (2010). Los bacteriófagos como una alternativa en el tratamiento de enfermedades infecciosas Bacterianas (Fagoterapia). *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 41(3), 17-26.
163. Seija, V., & Vignoli, R. (2006). Principales grupos de antibióticos. *Temas de bacteriología y virología médica*, 2, 631-633.
164. Sharma, A., Gupta, V. K., & Pathania, R. (2019). Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: From bench to bedside. *The Indian journal of medical research*, 149(2), 129.
165. Silveira, R. F., Roque-Borda, C. A., & Vicente, E. F. (2021). Antimicrobial peptides as a feed additive alternative to animal production, food safety and public health implications: An overview. *Animal Nutrition*, 7(3), 896-904.
166. Solórzano, J. W. (2018). Las infecciones bacterianas y su resistencia a los antibióticos. Caso de estudio: Hospital Oncológico "Dr. Julio Villacreses Colmont Solca", Portoviejo. *Universidad y Sociedad*, 10(5), 219-223. Recuperado de <http://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus>
167. SSA. (2017). Resistencia bacteriana. Recuperado de: https://eipediatria.com/resistencia_bacteriana.php
<https://www.gob.mx/salud/articulos/resistencia-a-los-antibioticos>
168. Stuart W, T. (1999) Microbiología Médica, Edit. McGraw- Hill Interamericana. México 2000

169. Supanitsky, A. B. (2022). *Estudio sobre formación de biofilms en bacterias del suelo* (Doctoral dissertation, Fundación Instituto Leloir. Buenos Aires). Recuperado de:
https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis_n7248_Supanitsky.pdf
170. Suurbach, S. (2016). Implicación del ribosoma bacteriano en respuesta al estrés. Universidad de Coruña, España. Recuperado de:
https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/17754/GonzalezSuurbach_Sofia_TFM_2016.pdf?sequence=2
171. Talavera, G, J. U. A. N., & Talavera R, M. (2021). Bacteriófagos, los virus come-bacterias: historia de dos mentes científicas. Recuperado de:
https://www.revista.unam.mx/2021v22n5/bacterifagos_los_virus_comebacterias_historia_de_dos_mentes_cientificas/
172. Teixeira A. R., Figueiredo¹, A. F. C., França, R. F., & Federal, S. L. (2019). Resistência bacteriana relacionada ao uso indiscriminado de antibióticos. Recuperado de: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/09/077_RESIST%C3%AANCIA-BACTERIANA-RELACIONADA-AO-USO-INDISCRIMINADO-DE-ANTIBI%C3%93TICOS.pdf
173. Torres-Manrique, C. (2012). La resistencia bacteriana a los antibióticos, siete décadas después de Fleming. “REINO DE ARAGÓN” Zaragoza, 2012 Recuperado de:
<https://www.academiadefarmaciadearagon.es/docs/Documentos/Documento48.pdf>
174. Torrades O, S (2001). Uso y abuso de los antibióticos. Offarm: farmacia y sociedad, ISSN 0212-047X, Vol. 20, N°. 8, 2001, págs. 82-90
175. Treviño, P., & Molina, B. (2022). Antibióticos: mecanismos de acción y resistencia bacteriana. Recuperado 14 de mayo del 2023.
<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/136280>
176. Tribunal de Cuentas Europeo (2019). Actuación contra la resistencia a los antimicrobianos: pese a los avances en el sector animal, esta amenaza

sanitaria sigue siendo un reto para la UE: informe especial, N. ° 21, 2019. Recuperado de: https://www.eca.europa.eu/Lists/ECADocuments/SR19_21/SR_Antimicrobial_resistance_ES.pdf

177. Troncoso, C., Pavez, M., Santos, A., Salazar, R., & Barrientos, L. (2017). Implicancias estructurales y fisiológicas de la célula bacteriana en los mecanismos de resistencia antibiótica. *International Journal of Morphology*, 35(4), 1214-1223.
178. Valdez-Miramontes, C. E., De Haro-Acosta, J., Aréchiga-Flores, C. F., Verdiguél-Fernández, L., & Rivas-Santiago, B. (2021). Antimicrobial peptides in domestic animals and their applications in veterinary medicine. *Peptides*, 142, 170576.
179. Valsecia, M. (2000). Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. *Farmacología médica*, 5, 135-148. Recuperado de: https://www.academia.edu/29786398/CAPITULO_13_FARMACOVIGILANCIA_Y_MECANISMOS_DE_REACCIONES_ADVERSAS_A_MEDICAMENTOS
180. Van Bambeke, F., & Lee, V. J. (2006). Inhibitors of bacterial efflux pumps as adjuvants in antibiotic treatments and diagnostic tools for detection of resistance by efflux. *Recent patents on anti-infective drug discovery*, 1(2), 157-175.
181. Varela, M. F., Stephen, J., Bharti, D., Lekshmi, M., & Kumar, S. (2023). Inhibition of Multidrug Efflux Pumps Belonging to the Major Facilitator Superfamily in Bacterial Pathogens. *Biomedicines*, 11(5), 1448.
182. Vargas, F. T., & Kuno, V. A. (2015). Morfología bacteriana. Recuperado de: <http://metabase.uaem.mx/handle>
183. Vargas, T. F., & Alvin, K. V. (2014). Morfología bacteriana. *Revista de actualización clínica*, 49, 2594-2598.

184. Verma, V. (2023). Leveraging monoclonal antibodies as therapeutics to address antimicrobial resistance in bacteria. *Journal of Applied Biology and Biotechnology*, 11(3), 53-60.
185. Vicente, D., & Pérez-Trallero, E. (2010). Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, 28(2), 122-130. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/contenido.cgi?IDPUBLICACION=1180>
186. Vinueza, C. (2020). El surgimiento de bacterias resistentes a los antimicrobianos: ¿La culpa, es del Veterinario? *Ecuador Es Calidad*, 7(1). Recuperado de: <https://revistaecuadorestcalidad.agrocalidad.gob.ec/revistaecuadorestcalidad/index.php/revista/article/view/79>
187. Viola, C. M., Alberto, M. R., Cartagena, E., & Arena, M. E. (2020). Inhibición de motilidad y Quorum sensing bacteriano por desechos de vinificación. *Nereis: revista iberoamericana interdisciplinar de métodos, modelización y simulación*, (12), 151-166.
188. Vivanco F., M. P. D. L. M. (2016). *Incidencia del uso de antimicrobianos en la producción de alimentos para el consumo humano* (Bachelor's thesis, PUCE). Recuperado de: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/11469>
189. Weinbauer, M. (2004). Ecology of prokaryotic viruses. *FEMS Microbiol Rev*, 28(2), 127-181.
190. Wipf, J., Schwendener, S., & Perreten, V. (2014). The novel macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance gene *erm* (44) Is associated with a prophage in *Staphylococcus xylosus*. *Antimicrob. Agents Chemother*, 58, 6133-6138.
191. Zaragoza, N. E., Orellana, C. A., Moonen, G. A., Moutafis, G., & Marcellin, E. (2019). Vaccine production to protect animals against pathogenic clostridia. *Toxins*, 11(9), 525.

