



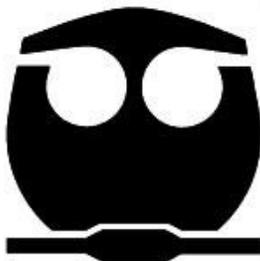
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA
SUPERAR LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA
Y ANTIVIRAL**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA:
NADIA XARENI SOLIS OCAÑA**



TUTOR DE TESIS: TANYA PLETT TORRES

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: RAÚL GARZA VELASCO
VOCAL: MARÍA DEL PILAR GRANADA
MACÍAS
SECRETARIO: TANYA PLETT TORRES
1er. SUPLENTE: LAURA BERRÓN RUIZ
2° SUPLENTE: KAREN FLORES MORENO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

BIBLIOTECA DE LA FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

ASESOR DEL TEMA:

DRA. TANYA PLETT TORRES

SUSTENTANTE:

NADIA XARENI SOLIS OCAÑA

Contenido

ÍNDICE DE TABLAS	4
ABREVIATURAS	5
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1 Infecciones y generalidades de la resistencia a antimicrobianos.	10
1.1.1 <i>Infecciones Adquiridas en la Comunidad, Nosocomiales y la Resistencia a Antimicrobianos</i>	10
1.2 Resistencia Antimicrobiana: generalidades y mecanismos	16
1.2.1 <i>Generalidades</i>	16
1.2.2 <i>La resistencia antimicrobiana en México</i>	17
1.2.3 <i>Mecanismos de resistencia antimicrobiana y antiviral</i>	18
2. ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS AL USO DE ANTIMICROBIANOS Y ANTIVIRALES	41
2.1 Bacteriófagos	41
2.2 Enzibióticos: endolisinas, autolisinas y exolisinas.	50
2.2.1 <i>Endolisinas</i>	51
2.2.2 <i>Autolisinas</i>	53
2.2.3 <i>Exolisinas</i>	54
2.3 Terapia con RNA	55
2.4 Análogos de receptores y ligandos	57
2.4.1 <i>Moléculas antiadhesivas</i>	57
2.4.2 <i>Moléculas anti-quorum sensing (Quorum quenching)</i>	60
2.5 Sustancias antimicrobianas de origen natural	64
2.5.1 <i>Péptidos antimicrobianos</i>	64
2.5.2 <i>Catequinas y Alicina</i>	69
2.5.3 <i>Biopolímeros: aceites esenciales, biosurfactantes y otros compuestos de origen natural</i>	71
2.6 Degradación dirigida de proteínas (BID: BacPROTAC-induced degradation)	74
2.7 Ticagrelor	76
2.8 Estatinas como antimicrobianos	77
2.9 Trasplante fecal	80
2.10 Terapia fotodinámica	81
3. DISCUSIÓN	84
4. CONCLUSIONES	87
REFERENCIAS	88

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 RESUMEN DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN Y DE RESISTENCIA MÁS COMUNES EN LOS 9 TIPOS DE ANTIBIÓTICOS	35
Tabla 2 RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE TERAPIAS CON FAGOS EN HUMANOS	48
Tabla 3 RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES BACTERIANAS CON ENDOLISINAS.....	52

ABREVIATURAS

ABC: *ATP Binding Cassette*

AHL: *N-aryl homoserine lactones*

AI-2: *Autoinductor-2*

AIP: *Autoinductor Peptide*

AMB: *Anfotericina B*

BID: *BacPROTAC-Induced Degradation*

CDC: *Center for Disease Control and Prevention*

CRISPR: *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*

DDT: *Diclorodifeniltricloroetano*

DNA: (ADN), *ácido desoxirribonucleico*

ECNT: *Enfermedades crónicas no transmisibles*

EGS: *External Guide Sequence*

EPS: *Extracellular Polymeric Substances*

EPs: *Extracellular Polysaccharides*

ESBL: *Extended spectrum beta-lactamase*

ESKAPE: Siglas utilizadas para designar a *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*

ETD: *Enfermedades tropicales desatendidas*

Hb: *Hemoglobina*

HD: *Human Defensin*

HNP: *Human Neutrophil Peptides*

IE2: *Immediate Early Region-2*

IL-6: Interleucina 6

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

IVU: Infección(es) de vías urinarias

LPS: Lipopolisacárido

MAR: *Multiple Antibiotic Resistance*

MDR: *Multidrug-resistant*

MIC: *Minimum inhibitory concentration*

miRNA: micro RNA

MOI: *Multiplicity of Infection*

mRNA: RNA mensajero

MRSA: *Methicilin-Resistant Staphylococcus aureus*

NAG: N-acetilglucosamina

NAM: ácido N-acetilmurámico

NF- κ B: *Nuclear Factor kappa-beta*; Factor nuclear kappa-beta

NMRC: *Naval medical Research Center*

OMS: Organización Mundial de la Salud

OMV: *Outer membrane vesicles*

PAM: Péptidos Antimicrobianos

PAMPs: *Pathogen-associated molecular patterns*

PBP: *Penicilin-binding proteins*

PDR: *Pandrug-resistant*

PEG: Polietilenglicol

PROTAC: *Proteolysis Targeting Chimeras*

PRR: *Pattern Recognition Receptors*

QC: *Quorum Quenching*

QS: *Quorum Sensing*

RNA: (ARN) ácido ribonucleico

RNAi: RNA de interferencia

ROS: *Reactive Oxygen Species*; Especies reactivas de oxígeno

SE: *Squalene Epoxidase*

siRNA: *short-interfering RNA*

SON: *Single Nucleotide Polymorphism*

S-PS: *S-Porphirin sodium*

STH: *Soil Transmitted Helminth*

TLR: *Toll-like receptor*; Receptor tipo Toll

TNF-a: *Tumoral Necrosis Factor alpha*; Factor de necrosis tumoral alfa

TURP: *Transurethral resection of the prostate*; Resección transuretral de la próstata

UMAE: Unidades Médicas de Alta Especialidad

UPRTasa: Uracil fosforribosil transferasa; *Uracil phosphoribosyltransferase*

UEH: Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

VSG: *Variant Surface Glycoprotein*

VSSC: *Voltage-sensitive Sodium Channels*

WTA: *Wall Teichoic Acid*

XDR: *Extensively drug-resistant*

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas son aquellas causadas por algún tipo de agente infeccioso, ya sean bacterias, parásitos, hongos o virus. El tratamiento más común para este tipo de enfermedades es el uso de antimicrobianos: antibióticos, antiparasitarios, antimicóticos y antivirales, respectivamente. Sin embargo, los agentes infecciosos están en constante evolución; conforme pasa el tiempo y se van enfrentando a condiciones cada vez más hostiles, se seleccionan aquellos que poseen o adquieren mecanismos de resistencia a las moléculas utilizadas en su tratamiento.

La resistencia antimicrobiana y antiviral es un problema de salud pública en el mundo y se deriva tanto de la evolución natural como de un mal uso de los antimicrobianos y antivirales para combatir las enfermedades infecciosas debido a una mala práctica médica o bien, por la automedicación irresponsable. Aunque no es un proceso nuevo, en épocas recientes se le ha dado mayor importancia debido a su rápida expansión y pocas alternativas terapéuticas para aquellas enfermedades causadas por agentes infecciosos multi o panresistentes. Debido a esto, se han desarrollado alternativas terapéuticas que permiten hacer frente a la amenaza que representan.

El presente trabajo tiene como objetivo describir diferentes alternativas terapéuticas al uso de antimicrobianos y antivirales mediante el análisis de su mecanismo de acción y de los resultados de ensayos clínicos, con el fin de identificar su uso potencial para afrontar la resistencia actual y futura a los antimicrobianos y antivirales existentes. Para ello, se describirán los diferentes mecanismos de resistencia propios de cada tipo de bacteria, virus, hongo o parásito, así como los niveles de resistencia que pueden presentar. Se dará también un panorama sobre la resistencia antimicrobiana en México y las implicaciones que tienen las comorbilidades más comunes en este tipo de enfermedades.

Esta revisión bibliográfica no pretende ser una guía de práctica clínica, pero puede llegar a servir como una herramienta para los profesionales de la salud que busquen orientarse sobre alguna alternativa terapéutica al uso de antimicrobianos.

1.1 Infecciones y generalidades de la resistencia a antimicrobianos.

1.1.1 *Infecciones Adquiridas en la Comunidad, Nosocomiales y la Resistencia a Antimicrobianos*

1.1.1.1 Infecciones en el mundo

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las infecciones asociadas a la atención de la salud, también llamadas nosocomiales u hospitalarias, se definen como una infección que adquiere un paciente que se encuentra bajo cuidado médico en un hospital u otra institución para la atención de la salud y que no estaba presente al momento del ingreso (World Health, 2003). Según datos de la OMS, la prevalencia de infecciones nosocomiales en países desarrollados oscila entre el 3.5% y el 12.5% y para los países en vías de desarrollo, como lo es México, la cifra oscila entre el 5.7% y el 19.1% (World Health Organization, 2016).

Por otro lado, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés: *Center for Disease Control and Prevention*) no cuenta con una definición concreta sobre las infecciones adquiridas en la comunidad, simplemente se les denomina de esta forma a todas las que no son adquiridas durante la atención a la salud (hospitalarias) (Friedman et al., 2002). Según un estudio realizado por Davgasuren, et al., la prevalencia de las enfermedades infecciosas en la población mundial es de 71.8 casos por cada 10000 personas (Davgasuren et al., 2019).

1.1.1.2 Infecciones en México

En México, por cada 100 personas que son dadas de alta en un hospital, 5 adquirieron una infección durante su estancia (Rodríguez-Salgado, 2018). En nuestro país existe una Norma Oficial Mexicana que obliga a que todas las instituciones de salud pertenecientes al Sistema Nacional de Salud reporten a la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica los casos de infecciones adquiridas

durante la atención a la salud (NOM-045-SSA2-2005). Sin embargo, sólo el 8.5% de las unidades hospitalarias realizan el reporte de estas infecciones, por lo que existe una subestimación de los casos reales. Dentro de lo reportado, las infecciones nosocomiales más comunes en México son bacteriemia, neumonía, infección de vías urinarias (IVU) e infecciones de sitio quirúrgico. La tasa de letalidad es de 5.8 defunciones por cada 100 infecciones (Rodríguez-Salgado, 2018).

Durante el 2013, la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), realizó una investigación que abarca a todos los hospitales del instituto para identificar cuáles son los microorganismos que comúnmente son los responsables de las infecciones nosocomiales. Se analizaron todos los cultivos positivos de las infecciones intrahospitalarias detectadas por la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria (UVEH), que opera en cada uno de los hospitales pertenecientes al IMSS. Cabe mencionar que un alto porcentaje de los cultivos (72.6%) provienen de las 197 unidades médicas de segundo nivel (hospitales generales), mientras que el 27.3% restante, se originan de las 25 Unidades Médicas de Alta Especialidad (UMAЕ). El microorganismo más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli* (16.9%), seguido del grupo de *Staphylococcus* coagulasa-negativa (14%) y *Pseudomonas aeruginosa* (10.9%). Sin embargo, cabe destacar que *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. fueron aisladas más frecuentemente en las UMAЕ que en los hospitales de segundo nivel donde *Candida albicans* fue el microorganismo más frecuentemente aislado. A pesar de ello, *E. coli* y el grupo de los *Staphylococcus* negativos a la coagulasa son los más frecuentemente aislados tanto en las unidades médicas de segundo como de tercer nivel (Rafael Arias-Flores et al., 2016).

Asimismo, Galván-Meléndez y su equipo, realizaron un estudio retrospectivo a cinco años en el Hospital General “Dr. Santiago Ramón y Cajal” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), con el objetivo de identificar a los patógenos responsables de las infecciones nosocomiales de este centro de salud. Los resultados obtenidos son similares a los anteriormente mencionados y señalan a *E. coli* (20.5%), *Staphylococcus aureus* (11.7%) y *P. aeruginosa* (10.6%) como los principales responsables de los casos de infecciones

nosocomiales en dicho centro de salud a lo largo de 5 años (Galván-Meléndez et al., 2017).

Se ha comprobado que existe una frecuencia de cepas resistentes a antibióticos significativamente mayor en las aisladas de infecciones hospitalarias que en las adquiridas dentro la comunidad (Contreras-Omaña et al., 2021; McGowan, 1983). Aun así, no se debe dejar de lado que en las infecciones adquiridas en la comunidad también existen las causadas por microorganismos resistentes y cuya generación es cada vez mayor (AmabileCuevas, 2010; Amábile-Cuevas, 2021). Es importante señalar que, en México, antes del 2010, los antibióticos eran de libre venta y consumo. No fue hasta la publicación de un acuerdo en el Diario Oficial de la Federación que se empezó a tener una regulación un poco más estricta. En este Acuerdo se establece que la venta de antibióticos queda sujeta únicamente con receta médica emitida por un profesional de la salud (Federación, 2010). A pesar de que dicho acuerdo ya es vigente desde hace más de diez años, el uso excesivo de estos medicamentos y la automedicación irresponsable continúan siendo factores determinantes para la selección cepas resistentes a los antibióticos dentro de la comunidad (Amábile-Cuevas, 2021).

Esto tampoco excluye que algunas cepas resistentes presentes en la comunidad se hayan originado dentro del ambiente hospitalario y se hayan diseminado hacia la comunidad, principalmente a través del sistema de aguas (Hocquet et al., 2016).

Esto, por ejemplo, sucedió en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” de la Ciudad de México entre el 2016 y 2017. En la investigación liderada por Ariadna Cruz-Córdova se aislaron las cepas de *Stenotrophomonas maltophilia* obtenidas de 10 pacientes pediátricos del área de Urgencias, donde dos de ellas se clasificaron como infecciones nosocomiales y las restantes como infecciones adquiridas en la comunidad. El perfil de resistencia y la presencia de los genes de resistencia *sul1*, *qnr* e *intl1* proveniente de cada cepa aislada, resultó ser muy similar. Esto permitió descubrir que se trataba de un brote originado en el mismo hospital. También se rastreó el origen de la diseminación del microorganismo hasta el sistema de aguas del hospital, lo que permitió que se pusiera en marcha una estrategia de sanitización mensual del agua para evitar futuros brotes (CruzCórdova et al., 2020).

Cabe mencionar que las cepas causantes de las infecciones, tanto dentro como fuera de los hospitales, presentan características diferentes debido a que están inmersas en ecosistemas diferentes (Peng et al., 2018). Por ejemplo, en el 2019, Gabrielle De Souza, et. al. compararon las cepas de *E. coli* uropatogénica causantes de infecciones de vías urinarias nosocomiales y adquiridas en la comunidad. Los resultados obtenidos señalan que la resistencia individual a ampicilina, cefalotina, gentamicina, sulfametoxazol/trimetoprim, ciprofloxacino y ceftacidima no presentó diferencias significativas entre las cepas intrahospitalarias y las de la comunidad. Sin embargo, la resistencia múltiple a antibióticos (MAR, por sus siglas en inglés *Multiple Antibiotic Resistance*) sí presentó diferencias significativas. El 39% de las cepas aisladas de las muestras obtenidas de la comunidad mostraron resistencia a dos o más antimicrobianos, mientras que, para las cepas nosocomiales el porcentaje fue del 55%. Cabe mencionar que 3% de las cepas hospitalarias analizadas presentaron resistencia a todos los antibióticos empleados, mientras que ninguna cepa obtenida de la comunidad presentó este mismo perfil de resistencia. Otro de los hallazgos importantes fue que el 95% de las cepas analizadas presentaron genes que codifican para Beta-lactamasas de espectro extendido (ESBL, por sus siglas en inglés: *Extended Spectrum BetaLactamase*), pero sólo el 6% en el caso de las cepas obtenidas en la comunidad y el 14% en el caso de las cepas hospitalarias, presentaron este fenotipo (De Souza et al., 2019).

Esto podría explicarse debido a que se ha observado que múltiples cepas pueden tener beta-lactamasas inducibles, lo que significa que contienen el o los genes que codifican para las beta-lactamasas pero que no los expresan hasta que se encuentran bajo ciertas circunstancias como presencia de antibióticos, aminoácidos o algunos fluidos corporales (Rawat & Nair, 2010). Asimismo, puede que las cepas presenten diferentes perfiles de resistencia ante los diferentes antibióticos debido a que pueden tener diferentes genes de resistencia y éstos, a su vez, le confieren resistencia a otros antibióticos además de los beta lactámicos (Silago et al., 2021).

1.1.1.3 Poblaciones vulnerables ante la resistencia antimicrobiana en México.

Las tres principales causas de defunción en México son enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus y tumores malignos. Dentro de las 10 causas de muerte más comunes en nuestro país, destacan la influenza y neumonía como las únicas enfermedades infecciosas transmisibles presentes en este conteo, siendo la séptima y octava causa de muerte en mujeres y hombres, respectivamente. Sin embargo, los infantes menores a un año son los más afectados por las enfermedades infecciosas transmisibles, entre las que destacan como parte de las 10 causas de muerte en este grupo de edad: influenza y neumonía, septicemia, enfermedades infecciosas estomacales e infecciones respiratorias agudas (INEGI, 2018).

En México, las ECNT presentan un verdadero problema de salud pública. Las patologías que forman parte de este grupo son: sobrepeso, obesidad, riesgo cardiovascular y diabetes. La relevancia que tienen estas enfermedades recae en el número tan alto de pacientes que las padecen, el costo elevado de su tratamiento y el creciente número de muertes causadas por ellas (CórdovaVillalobos et al., 2008). Adicionalmente, existen factores de riesgo modificables que se asocian a estos padecimientos, los cuales son: los estilos de vida sedentarios, la falta de actividad física y el consumo de dietas poco balanceadas y con poco valor nutricional; comportamientos que son comunes en la sociedad mexicana (Medina et al., 2017).

En el caso del sobrepeso y obesidad, su prevalencia ha aumentado en los últimos años en todos los estratos de edades y sin diferencia significativa en cuanto al sexo. En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, se ha reportado que el 72.1% de los hombres mayores de 20 años y el 76% de las mujeres en este mismo intervalo de edad, presentan algún tipo de sobrepeso u obesidad (Hernández Ávila M, 2020). Estas cifras revelan la innegable necesidad de modificar estilos de vida en la población mexicana, pues estas patologías son también factores de riesgo para contraer diabetes. Al respecto, hasta el 2016 la prevalencia de la diabetes en México fue de 10.3% para mujeres y 8.4% para hombres ("Estadísticas en México," 2018). Sin embargo, los resultados que presenta la ENSANUT 2020, se reporta que la

prevalencia es del 11.6% para mujeres y 9.5% para hombres. Lo que indica que, de toda la población adulta mexicana, el 15.6% padece esta enfermedad. Esto significa que de, aproximadamente, 12 millones de personas que padecían de esta enfermedad en nuestro país hasta el 2018 (Monroy & Alavez, 2016), la cifra se ha incrementado hasta, aproximadamente, 18 millones de personas de acuerdo con los datos reportados por el INEGI ("Censo de Población y Vivienda 2020," 2020).

Es importante mencionar las cifras de estas enfermedades pues se sabe que existe una relación directa entre el sobrepeso, la obesidad y la diabetes (La Vecchia et al., 2011). Al mismo tiempo, las personas que padecen de diabetes tienen mayor posibilidad de contraer infecciones (Carey et al., 2018). Eso se debe a que las personas con diabetes presentan inmunodepresión debido a la deficiente actividad fagocítica de neutrófilos. En sujetos diabéticos, el metabolismo alterado de la glucosa y lípidos lleva a un estado de inflamación crónica de bajo grado en el tejido adiposo causado por el incremento en la activación de los mediadores de la inflamación (Hodgson et al., 2015; Nielsen et al., 2017; Zatterale et al., 2020). De esta forma, la presencia continua de estos activadores provoca la sobreactivación de los macrófagos y que los neutrófilos sean mucho más propensos a realizar la NETosis, que es el proceso de liberación de material genético descondensado y proteínas citotóxicas para formar redes que eliminan agentes infecciosos (Kim & Nair, 2019; Thiam et al., 2020). Estos procesos causan daño a los tejidos y retrasan la cicatrización, por lo que el sujeto diabético muestra un estado de inmnodepresión que lo hace propenso a los ataques de agentes patógenos (Wong et al., 2015). Al respecto, la bacteriemia, tanto nosocomial como la adquirida en la comunidad, es una enfermedad infecciosa que se presenta en mayor frecuencia en los pacientes diabéticos debido al estado del sistema inmune provocado por la hiperglucemia que se presenta en la diabetes (Akash et al., 2020; Machado-Villarroel et al., 2017).

1.2 Resistencia Antimicrobiana: generalidades y mecanismos

1.2.1 Generalidades

Cuando los microorganismos no son susceptibles a fármacos antimicrobianos debido a la exposición significa que han adquirido resistencia antimicrobiana. Si algún microorganismo resistente infecta a algún hospedero, el antimicrobiano no tiene efecto contra este patógeno (World Health Organization, 2018).

En el mundo, las principales bacterias resistentes causantes de infecciones nosocomiales son las siguientes (World Health Organization, 2014):

- *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación y a las fluoroquinolonas; es responsable de IVU y bacteriemia.
- *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos de tercera generación; es responsable de neumonía, bacteriemia e IVU.
- *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA del inglés *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*). Este microorganismo es responsable de infecciones en heridas y bacteriemia.

Para el caso de las infecciones adquiridas en la comunidad, las bacterias resistentes más comunes en el mundo son las siguientes (World Health Organization, 2014):

- *Streptococcus pneumoniae*: no susceptible o resistente a penicilinas, es causante de neumonía, meningitis y otitis.
- *Salmonella no typhi* resistente a las fluoroquinolonas, responsable de diarrea transmitida por alimentos y bacteriemia.
- *Shigella sp.* resistente a fluoroquinolonas, causante de disentería bacilar.
- *Neisseria gonorrhoeae*: resistente a cefalosporinas de tercera generación, causante de gonorrea.

En el mundo hay una preocupación enorme acerca de estas bacterias ya que se transmiten fácilmente, impactan en la economía mundial y cada año aumentan el número de muertes asociadas a sus infecciones (Medina et al., 2020). Se estima que 100 millones de personas morirán en 2050 a causa de la resistencia antimicrobiana (World Health Organization, 2019). Asimismo, el Banco Mundial estima que, en el caso de que no se tomen acciones, la economía mundial bajará al menos 1.1% o hasta 3.2% para el año 2030 (World Bank, 2017). Esto sería similar a la crisis financiera global del 2008 y 2009, lo que equivaldría a un costo aproximado de 100 billones de dólares (Roope et al., 2019).

La resistencia antimicrobiana es el resultado de múltiples factores: el crecimiento socioeconómico, la ecología poblacional de los agentes infecciosos y una mala prescripción de los antibióticos son sólo algunos de ellos (Malik & Bhattacharyya, 2019). De igual forma, el uso inadecuado de antibióticos ocasionado por la automedicación, así como el uso excesivo de antibióticos en la industria alimentaria y la contaminación de ecosistemas naturales con estas moléculas, son factores que han contribuido a que se genere este problema en gran magnitud (Kraemer et al., 2019; Matta et al., 2018).

1.2.2 La resistencia antimicrobiana en México

En el año 2018 se encontró en hospitales públicos mexicanos de segundo y tercer nivel la siguiente prevalencia de resistencia a antibióticos: 30% para *S. aureus*; 60% para *E. coli*; y 92% para *Acinetobacter baumannii* (Ponce de León, 2018).

1.2.2.1 ESKAPE en México

Debido a que existe un gran número de especies patógenas, se ha creado un grupo al que pertenecen aquellas especies que son las más frecuentemente aisladas en los hospitales y que, además, son las que generan mayor resistencia. A este grupo se le denomina ESKAPE, acrónimo formado por la primera letra de cada especie; *Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella spp.*, *A. baumannii*, *Pseudomonas*

aeruginosa, *E. coli* y otras enterobacterias (R. Arias-Flores et al., 2016). Muchos de estos microorganismos son también multirresistentes, lo que los convierte en un problema persistente. En México, se ha detectado que la incidencia de infecciones nosocomiales por estos patógenos disminuye 1% al realizar un lavado de manos constante por parte del personal de la salud (De la Rosa-Zamboni et al., 2018). Adicionalmente, en un estudio realizado durante 2016 y 2017, se detectó que *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* son las bacterias más frecuentemente aisladas en muestras de sangre provenientes de pacientes con bacteriemia intrahospitalaria que, además, poseen una resistencia mayor al 30% a la mayoría de los antibióticos evaluados (Miranda-Novales et al., 2020). También se ha encontrado que la prevalencia de cepas multirresistentes y panresistentes de *P. aeruginosa* en la Ciudad de México es de 75.15% y 9.49%, respectivamente. Estas cifras son mayores que las reportadas para países desarrollados (Castañeda-Montes et al., 2018).

México no sólo se enfrenta a estas bacterias resistentes como una amenaza para la salud pública, también afronta el reto de las cepas multirresistentes en la comunidad, como lo son *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella* y *S. pneumoniae*. Uno de los principales problemas que afecta a nuestro país y que, además, promueve la generación de cepas resistentes, es la contaminación tan elevada del polvo urbano con materia fecal (Amabile-Cuevas, 2010).

1.2.3 Mecanismos de resistencia antimicrobiana y antiviral

La resistencia antimicrobiana y antiviral no es un proceso nuevo, es el resultado de la interacción de los agentes infecciosos con su ambiente para lograr la supervivencia (Adam et al., 2008). Muchos de los compuestos con actividad antimicrobiana y antiviral se encuentran en la naturaleza, por lo que numerosos agentes infecciosos han evolucionado para ser resistentes a ellos, por lo que poseen una *resistencia intrínseca*. Se le denomina *resistencia adquirida* cuando el agente infeccioso originalmente era susceptible al antimicrobiano o antiviral y, tras una serie

de mutaciones exitosas o de la incorporación de genes, se vuelve resistente. Este tipo de resistencia es la más preocupante en la actualidad (J. M. Munita & C. A. Arias, 2016).

Existen diferentes mecanismos de resistencia dependiendo del tipo de agente infeccioso del que se trate. Bacterias, hongos, virus y parásitos poseen estructuras diferentes; las moléculas utilizadas para su control utilizan estrategias específicas dependiendo del grupo al que se enfoque. A continuación, se explicarán los mecanismos de resistencia más comunes para cada uno de estos agentes infecciosos.

1.2.3.1 Hongos

A diferencia de las bacterias, no existen muchas opciones para el tratamiento de infecciones causadas por hongos. Las clases más comunes de antimicóticos son: azoles, polienos, equinocandinas, alilaminas, tiocarbamatos y análogos de nucleósidos (Graninger et al., 2019).

1.2.3.1.1 Azoles

Los azoles son compuestos que interfieren con la síntesis del ergosterol, el fitoesterol más abundante en las membranas citoplásmicas y mitocondriales de los hongos, a los cuales brindan estabilidad. Su biosíntesis está regulada por 25 enzimas, una de ellas es el blanco de los azoles: CYP51. A esta enzima también se le conoce como lanosterol-14-alfa-desmetilasa, está codificada en el gen ERG11 de levaduras y el gen CYP51 de hongos filamentosos y pertenece a la súper familia de los citocromos P450 (Bhattacharya et al., 2018; Jingxiang Zhang et al., 2019). Los azoles ingresan al espacio intracelular a través de difusión mediada por un transportador (Mansfield et al., 2010). Una vez dentro de la célula, forman un compuesto de coordinación con el grupo Hemo de CYP51, lo que evita que catalice la desmetilación del carbono 14 del lanosterol, provocando su acumulación y la de

otros esteroides tóxicos. Esto desestabiliza la membrana, lo que se traduce en un efecto fungistático en levaduras y fungicida en hongos filamentosos (Monk et al., 2020; Perlin, 2017).

Se han identificado dos causas principales para la generación de resistencia a los azoles: *in vivo*, el uso de estos compuestos por un tipo prolongado; y *ex vivo*, como resultado del uso de estos fungicidas para evitar la contaminación de los cultivos agrícolas (Hare et al., 2019). La resistencia a los azoles se debe a diferentes mecanismos, entre los más comunes se encuentran: la reducción de la concentración intracelular del antimicótico, mutaciones puntuales en los genes *ERG11* o *CYP51* (dependiendo si se trata de una levadura o un hongo filamentosos, respectivamente) y la sobreexpresión de esos mismos genes según sea el caso. En levaduras, se han encontrado al menos 20 mutaciones puntuales en *ERG11* (sustituciones de aminoácidos) que producen modificaciones moleculares de la enzima, lo que disminuye su afinidad por los azoles. Esto resulta en un aumento de la concentración mínima inhibitoria (MIC, por sus siglas en inglés: *Minimum Inhibitory Concentration*) de esta clase de antimicóticos (Paul et al., 2019; Jingxiang Zhang et al., 2019). También en levaduras, se ha encontrado que mutaciones de ganancia de función en el gen *UPC2* que codifica para el factor de transcripción *Upc2*, inducen la sobreexpresión de *ERG11*, lo que le confiere una menor susceptibilidad a los azoles (Flowers et al., 2012). Por otra parte, se ha detectado que las mutaciones puntuales en *CYP51A* junto con inserciones de repeticiones en tándem en la región promotora del gen, son los principales mecanismos que le confieren resistencia contra los azoles a los hongos filamentosos y, en general, al disminuir la cantidad de azoles intracelulares, el efecto dañino es menor (Verweij et al., 2015). Esto se logra a través de la expresión de transportadores ABC (siglas del inglés *ATP-Binding-Cassette transporter*), la producción de bombas de expulsión y el secuestro vacuolar de estos compuestos (Ghannoum, 2016; Healey et al., 2018; Khandelwal et al., 2019; Perlin, 2017; Prasad et al., 2017).

1.2.3.1.2 Polienos

La anfotericina B (AMB, por sus siglas en inglés *Amphotericin B*) es un antimicótico producido por *Streptomyces nodosus* y es el más ampliamente utilizado. Se compleja con el ergosterol, lo que produce poros en las membranas fúngicas que permiten el eflujo de cationes (canales iónicos), lo que daña la membrana celular y mitocondrial. Otro mecanismo de acción es el llamado “modelo de la esponja” donde los polienos forman agregados extramembranales que extraen al ergosterol de la bicapa lipídica (Cheng et al., 2020). De forma intracelular, la AMB induce a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés *Reactive Oxygen Species*), lo que oxida a los lípidos de la membrana y ésta se rompe, matando a la célula (McCarthy et al., 2017). Cabe mencionar que la AMB posee mayor afinidad por el ergosterol que por el colesterol de los mamíferos, lo que lo hace selectivo y no daña las membranas celulares de los humanos tanto como daña a las membranas de los hongos (Yamamoto et al., 2019). A pesar de que la resistencia a los polienos es poco frecuente, se han descrito mecanismos de resistencia como: alteraciones en los esteroides membranales (disminución de la cantidad de esteroides, sustitución por intermediarios como fecosterol o episterol y/o reorientación de los esteroides existentes), mecanismos de defensa contra el daño oxidativo (reducción de las copias del genoma mitocondrial, lo que evita la producción intracelular de ROS y hace que el daño por éstas sea menor), mutaciones en los genes encargados de la biosíntesis del ergosterol (*ERG2*, *ERG3*, *ERG6* y/o *ERG11*), cambios en la composición de la pared celular (mayor cantidad de beta-(1,3) glucanos lo que produce una pared más gruesa) y modificación de la proporción entre esteroides y fosfolípidos membranales (Ahmad et al., 2019; Posch et al., 2018; Vahedi Shahandashti & Lass-Flörl, 2019).

1.2.3.1.3 Equinocandinas

Las equinocandinas inhiben a la síntesis de beta-(1,3)-D-glucano (complejo enzimático que actúa como glicosiltransferasa) al unirse de forma no competitiva a la subunidad Fks p, por lo que no se producen glucanos (polisacáridos de D-

glucosa) estables en la pared celular, lo que produce inestabilidad y daño (Prasad et al., 2016). Las estrategias de resistencia a los equinocandinas en la mayoría de las especies de *Candida* se deben a alteraciones en el blanco de estos antimicóticos: la subunidad Fks p de la sintasa de beta-(1,3)-D-glucano codificada en *FKS*. Mutaciones por sustitución de aminoácidos en dos regiones *hotspot* de *FKS1* y *FKS2*, producen polimorfismos en la enzima, lo que modifica la afinidad por las equinocandinas (Castanheira et al., 2017). Otro de los mecanismos utilizados es la formación de biopelículas, similares a las de las bacterias, compuestas por una matriz de polisacáridos donde predomina el beta-glucano, el cual secuestra al antimicótico y de esta forma disminuye la cantidad de equinocandina que llega al nivel de la membrana celular (Perlin, 2015).

1.2.3.1.4 Alilaminas y tiocarbamatos

Las alilaminas y los tiocarbamatos son compuestos que interfieren también con la síntesis del ergosterol, pero a diferencia de los azoles, el blanco de las alilaminas es la escualeno epoxidasa (SE, por el inglés *Squalene Epoxidase*). Esta enzima es una monooxigenasa que cataliza la conversión de escualeno en 2,3-óxido escualeno, precursor del lanosterol. Las alilaminas la inhiben de forma no competitiva y selectiva, evitando la síntesis de ergosterol y produciendo la acumulación de intermediarios intracelulares, así como desestabilización de la membrana, lo que inhibe el crecimiento del hongo (Ruckenstuhl et al., 2007) (Rudramurthy et al., 2018). El mecanismo de resistencia contra estos compuestos recae en diferentes mutaciones puntuales del gen *ERG1*, que codifica para la SE, en cada uno de los alelos. Se han encontrado mutaciones que dan como resultado la sustitución de aminoácidos en una de cuatro posibles posiciones (Leu³⁹³, Phe³⁹⁷, Phe⁴¹⁵ e His⁴⁴⁰). Esto da como resultado sustituciones de aminoácidos que disminuyen la afinidad de las alilaminas y los tiocarbamatos por la enzima (Pai et al., 2018; Yamada et al., 2017).

1.2.3.1.5 Análogos de nucleósidos

El análogo de nucleósido más ampliamente utilizado en la terapia antimicótica es la Flucitosina (5-fluorocitosina). Cabe mencionar que este compuesto no posee actividad antimicótica *per se*, pero al combinarse con otros antimicóticos, como los azoles, se potencia su efecto. Este compuesto es una pirimidina fluorada que debe de ser biotransformada para producir el efecto deseado. Se conoce que este compuesto utiliza la ruta biosintética de las pirimidinas para convertirse en monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, el cual inhibe a la sintasa de timidilato, enzima involucrada en la síntesis de DNA (Delma et al., 2021). Adicionalmente, la 5-fluorocitosina se metaboliza hasta trifosfato de fluorouridina que al incorporarse al RNA fúngico, altera la aminoacetilación del RNA de transferencia e inhibe la síntesis de proteínas (Wilkinson et al., 2018). La generación de la resistencia a este antimicótico se basa en las mutaciones puntuales en los genes de las proteínas y enzimas que participan a lo largo de esta ruta: una permeasa de citosinas (*FCY2*), una desaminasa de citosinas (*FCY1*) y la fosforribosiltransferasa de uracilo (UPRTasa, por el inglés *Uracil Phosphoribosyltransferase*) codificada en el gen *FUR1*. Adicionalmente, la desaminasa de citosinas no está presente en las células de los mamíferos, lo que le permite una acción selectiva de este compuesto (Fang et al., 2017; Gopinathan et al., 2013; Vu et al., 2018).

1.2.3.2 Virus

Los virus son agentes infecciosos moleculares que sólo pueden replicarse dentro de una célula hospedera. En general, su estructura es muy simple: un genoma contenido en una cubierta proteica. Para replicarse, el virus introduce su material genético a la célula hospedera donde utiliza la maquinaria de la célula infectada para replicar el genoma viral (Nature, 2014b). Generalmente, el mecanismo de acción de los antivirales consiste en detener o inhibir alguna etapa en el ciclo viral que puede ser: anclaje a la célula, inserción del material genético viral, integración del genoma viral al genoma de la célula infectada o la liberación de la progenie del

virus. Otros antivirales se centran en detener de forma prematura la síntesis de DNA o RNA viral (Antonelli & Turriziani, 2012).

Los mecanismos de resistencia más comunes incluyen la mutación de las secuencias, por sustitución de aminoácidos, de las proteínas blanco de los antivirales. Esto resulta en cambios conformacionales, disminución de la afinidad del fármaco por la proteína blanco, o bien, impide que éstos interactúan debido a impedimento estérico (Bagaglio et al., 2017). Por ejemplo, el aciclovir es un análogo del nucleósido de guanosina acíclico, el cual se convierte en monofosfato por acción de la cinasa de timidina viral y posteriormente se fosforila dos veces más por acción de las cinasas de las células humanas. La molécula trifosfatada es un terminador de la síntesis de DNA lo que evita que se replique el material genético, de esta forma, el virus adquiere resistencia a este compuesto al mutar la cinasa de timidina, evitando que se fosforile por primera vez, lo que evita que se transforme en el compuesto activo (Chou & Lurain, 2019). Algunos de los factores moleculares de los virus que contribuyen a la generación de resistencia son la alta tasa de mutaciones y la rápida replicación viral, aspectos que aumentan la posibilidad de crear una estirpe resistente. Aunque también se debe de tomar en cuenta que, debido a que el genoma viral es pequeño en comparación al de otros patógenos, existe una barrera genética sobre los aminoácidos que pueden ser intercambiados para generar resistencia y que, además, ciertos cambios en las proteínas que le podrían conferir resistencia al virus, puede que interfieran con las funciones vitales del mismo, resultando en un escenario peor que el efecto propio del antiviral (Mason et al., 2018). Otra de las estrategias de resistencia ante los antivirales consiste en sincronizar los procesos virales vitales con los tiempos en que la concentración de antiviral es menor, dado que los niveles de fármaco no son siempre constantes (Neagu et al., 2018).

1.2.3.3 Parásitos

Los tres tipos de parásitos médicamente relevantes en humanos son protozoos, helmintos y ectoparásitos. Dependiendo del tipo de parásito, se selecciona el

tratamiento correspondiente (Campbell & Soman-Faulkner, 2019). A continuación, se describirán los parásitos más relevantes, sus terapias y los mecanismos de resistencia que han desarrollado ante éstos.

1.2.3.3.1 Protozoos

1.2.3.3.1.1 *Plasmodium*

Las diferentes especies de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. knowlesi*) son las causantes de la malaria, también llamada paludismo. Se contrae a través de la picadura de un mosquito infectado, que sirve como vector biológico. Esta enfermedad se caracteriza por fiebre, cefalea, vómitos y diarrea, síntomas que aparecen después de 7 a 15 días de la picadura del mosquito (Mace et al., 2018). Estos protozoarios se multiplican dentro de los glóbulos rojos y para lograrlo, degradan la hemoglobina (Hb) presente en las células, lo que conlleva a la liberación del grupo hemo de la Hb. Posteriormente, el parásito lo desecha al convertirlo en un cristal insoluble llamado hemozoína, formado por dímeros del grupo hemo. Los fármacos utilizados en el tratamiento contra la malaria utilizan este proceso a su favor y evitan que el grupo hemo liberado sea desechado, generando concentraciones tóxicas dentro de *Plasmodium*. Algunos de los mecanismos de acción de los antiparasitarios utilizados contra la malaria son: inhibir a las proteasas que degradan la Hb o a aquellas que participan en la formación de la hemozoína y prevenir la dimerización del grupo hemo pues al dimerizar, deja de ser tóxico para el parásito (Campbell & Soman-Faulkner, 2019; Rathore et al., 2006). Se ha detectado que la resistencia a estos antiparasitarios se debe a mutaciones puntuales en los transportadores PfCRT y PfMDR1 y al aumento en el número de copias de *pfmdr1*, lo que evita que estos fármacos logren llegar a las vacuolas digestivas, donde ejercen su acción. Otros antiparasitarios, como la atovacuona, funcionan al inhibir la cadena de transporte de electrones de la mitocondria, y los mecanismos de resistencia reportados se asocian a mutaciones puntuales en la subunidad b (CYTb) del complejo de citocromos bc1 (Blasco et al., 2017; Staines et al., 2017).

1.2.3.3.1.2 *Trypanosoma*

Las tripanosomiasis forman parte del grupo de las enfermedades tropicales desatendidas (ETD) y figuran entre las más preocupantes pues son responsables de miles de muertes al año. La enfermedad de Chagas es causada por *Trypanosoma cruzi*, transmitido por picadura de chinches y transfusiones de sangre contaminada, siendo endémica de la región de América Latina (Pérez-Molina & Molina, 2018). La enfermedad africana del sueño es causada por *Trypanosoma brucei*, endémica del continente africano y transmitida por la mosca Tse-tsé (Stijlemans et al., 2016). Los fármacos utilizados para tratar ambas tripanosomiasis son: nitroimidazoles (como benznidazol o fexinidazol), nitrofurano (nifurtimox), eflornitina (en terapia combinada con nifurtimox), melarsoprol, pentamidina y suramina (Cerone et al., 2019; Deeks & Lyseng-Williamson, 2019; Téllez et al., 2019).

T. brucei evade el sistema inmune del hospedero a través de la variación antigénica de ciertas glucoproteínas. Estas moléculas de superficie son llamadas VSG (siglas del inglés *Variant Surface Glycoprotein*), y son el componente más abundante en la superficie de estos parásitos. Cuando los anticuerpos del hospedero reconocen una porción del VSG y se unen a él, el parásito comienza a expresar una variante diferente de estas glucoproteínas, cambiando la epítotope del VSG. Mientras tanto, la porción que ya está unida a los anticuerpos es endocitada, el parásito degrada las inmunoglobulinas unidas al VSG y éste vuelve a la superficie. Eventualmente, toda la superficie del parásito queda cubierta con la nueva variante, evadiendo así a los anticuerpos que buscaban la variante previa (Mugnier et al., 2016). Esta estrategia de evasión del sistema inmune del hospedero complica la eliminación del parásito y, por si fuera poco, es un mecanismo de resistencia a la suramina. Se sabe que *Trypanosoma brucei* posee más de 2000 genes que codifican para diferentes variantes de VSG y una de ellas le confiere resistencia a la suramina. El cambio de fenotipo ocurre en días, lo que hace más preocupante el surgimiento de cepas resistentes (Wiedemar et al., 2018).

Recientemente se aprobó el uso de fexinidazol como agente terapéutico contra la tripanosomiasis y ya se ha reportado la existencia de poblaciones resistentes. El mecanismo de acción de este nitroimidazol es muy similar al del nifurtimox; ambos requieren ser bioactivados a través de una nitroreductasa tipo 1 dependiente de NADH (NTR-1) para poder ejercer su efecto antiparasitario. Al perder la enzima, o bien, su funcionalidad, *Trypanosoma* adquiere una resistencia cruzada a ambos antiparasitarios. Sin embargo, se ha detectado que, al volverse resistente, se reduce de forma considerable la virulencia de *T. brucei* (Deeks & LysengWilliamson, 2019; Franco et al., 2018; Wyllie et al., 2015).

Cabe mencionar que el benznidazol también requiere ser bioactivado por la misma enzima, por lo que se han reportado casos de resistencia cruzada a benznidazol y nifurtimox, lo que, hipotéticamente, también le confiere resistencia al fexinidazol, sin embargo, se requiere comprobar esto *in vitro* e *in vivo*. Adicionalmente, se ha comprobado que el benznidazol produce mutaciones en todo el genoma de *T. cruzi*, lo que resulta en cambios fenotípicos que pueden dar pie a la generación de multiresistencia. Por otro lado, se ha detectado resistencia cruzada para melarsoprol y pentamidina. A pesar de que son compuestos estructuralmente diferentes, ambos utilizan los mismos transportadores: una permeasa de purinas (P2) y una acuagliceroporina (TbAQP2). Al perder un transportador de aminoácidos (TbAAT6), *T. brucei* se vuelve resistente a la eflornitina, a la vez que lo hace hipersensible a la pentamidina (Campos et al., 2017; Graf et al., 2016; Graf & Mäser, 2017; Petravicius et al., 2019).

1.2.3.3.1.3 *Leishmania*

La leishmaniasis es una enfermedad causada por el parásito intracelular del género *Leishmania* transmitido a través de un vector (un flebótomo infectado). Existen tres formas en que se presenta esta enfermedad: visceral, cutánea y monocutánea (Torres-Guerrero et al., 2017). El tratamiento clásico se basa en la administración de antimonio pentavalente en la forma de estibogluconato de sodio. Sin embargo,

desde el 2005 se dejó de lado debido a que se detectó un incremento en la resistencia a este metal. Los mecanismos de resistencia son variados, desde la disminución de la internalización del fármaco, sobreexpresión de transportadores ABC y niveles elevados de tripanotiona, molécula que reduce el antimonio V a antimonio III. Por lo anterior, se ha cambiado al uso de anfotericina B en forma liposomal (Ponte-Sucre et al., 2017; Sundar et al., 2019). Pero también se ha encontrado que *Leishmania* desarrolla resistencia *in vivo* ante este polieno a través de modificaciones en el metabolismo del esterol o cambios en los esteroides membranales, tal como los hongos resistentes a los polienos. Otro fármaco utilizado para tratar la leishmaniasis es la miltefosina, análogo de la fosfatidilcolina. La sobreexpresión de la glicoproteína P (un transportador ABC) y la inactivación de una ATPasa de tipo P (lo que disminuye la internalización), son los mecanismos responsables de la resistencia adquirida a este agente antileishmaniasis (Mwenechanya et al., 2017; Srivastava et al., 2017; Veronica et al., 2019). Tanto la AMB como la miltefosina, afectan a los lípidos membranales y los mecanismos de resistencia para ambos, involucran cambios en los lípidos membranales, por lo que también se ha reportado resistencia cruzada para ambos fármacos. Esto, principalmente producido por mutaciones puntuales en la ATPasa de tipo P previamente mencionada (Fernandez-Prada et al., 2016).

1.2.3.3.2 Helmintos

Ascaris lumbricoides, *Trichuris trichiura*, *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale* son las principales especies de helmintos que infectan a los seres humanos y que son transmitidas por el contacto con el suelo (Jourdan et al., 2018). Los benzimidazoles son los fármacos antihelmínticos más utilizados contra estos parásitos; el albendazol y mebendazol son los más representativos de este grupo. Su mecanismo de acción se basa en inhibir la síntesis de microtúbulos al unirse a la subunidad beta evitando su elongación, reducir el transporte de glucosa, inhibir la enzima mitocondrial fumarato-reductasa e interferir con la fosforilación oxidativa; todo esto lleva a la muerte del parásito. El mecanismo de resistencia contra estos

antihelmínticos se ha descrito únicamente en *Haemonchus contortus* y reside en tres polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, siglas del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*) en diferentes sitios del gen de la beta-tubulina (codones 167, 198 y 200), lo que modifica la estructura de la proteína evitando que se unan los benzimidazoles (Furtado et al., 2016; Kotze & Prichard, 2016; Lo et al., 2017). Un punto a destacarse es que el surgimiento de la resistencia a los antihelmínticos es recurrente en la medicina veterinaria, mas no en la humana (Schulz et al., 2018).

En el 2019, el grupo de Matamoros y Rueda, realizaron un estudio para determinar la prevalencia de los helmintos transmitidos por contacto con el suelo (STH, del inglés *Soil Transmitted Helminth*) en niños de La Hiaca, Honduras. La cifra que encontraron fue del 75.47%; adicionalmente secuenciaron el genoma de los parásitos encontrados para verificar si también poseían los SNPs propios de la resistencia adquirida a benzimidazoles, pero los codones de interés resultaron ser monomórficos (Matamoros et al., 2019). Evidentemente la muestra de 106 niños no es representativa para todo un país y mucho menos para evidenciar la situación global. Por este motivo, Vlaminck et al. propusieron un sistema de vigilancia para monitorear el surgimiento de resistencia en los STH de forma global. El piloto de este programa se puso en marcha hace unos meses y sus resultados aún no han sido publicados. No obstante, representa un avance para poder identificar la situación de la actual resistencia antihelmíntica actual en el mundo (Vlaminck et al., 2020).

Mientras tanto, cabe mencionar que ya existen reportes sobre la generación de resistencia a la ivermectina; una lactona macrocíclica que es utilizada como antiparasitario de amplio espectro que afecta tanto a endoparásitos como a ectoparásitos (Sharun et al., 2019). Por ello es de los más utilizados, lo que genera una gran preocupación ante el surgimiento de la resistencia a este compuesto (Laing et al., 2017). La ivermectina se une a las proteínas de los canales de ion cloro regulados por glutamato de las células nerviosas de los parásitos, lo que provoca una hiperpolarización de las neuronas, parálisis del sistema neuromuscular y muerte del nemátodo (Atif et al., 2017). Se ha identificado que el aumento de la actividad de los transportadores ABC y de las Pglicoproteínas forman parte importante de la generación de resistencia contra este y otros macrólidos (Ashour, 2019). Las p-

glicoproteínas controlan la distribución de la ivermectina a través de los tejidos y evitan que llegue hasta el sistema nervioso para ejercer su efecto tóxico. Por su parte, los transportadores ABC trasladan el compuesto tóxico al exterior de las células. Hasta el momento, se desconoce si esta resistencia adquirida se debe a la ganancia de función en alguno de los genes que codifican para los transportadores ABC o para las P-glicoproteínas (Francesconi et al., 2021; Le Gall et al., 2018; Peachey et al., 2017).

Otro de los antihelmínticos más utilizados es el praziquantel, cuyo mecanismo de acción se desconoce en gran medida. Sin embargo, hay múltiples hipótesis que involucran a los canales de calcio dependientes de voltaje como el blanco de este compuesto; lo que provocaría la parálisis espástica y posterior muerte del parásito (Thomas & Timson, 2020). Pero, al no conocer del todo el mecanismo de acción del antihelmíntico, tampoco se puede saber con certeza el mecanismo de resistencia que pudieran desarrollar los parásitos resistentes, cuya existencia ya se ha reportado, aunque es muy poco común (Jesudoss Chelladurai et al., 2018; Vale et al.).

1.2.3.3.3 Ectoparásitos

Se les llama de este modo a los artrópodos que puncionan, anidan o viven en la epidermis de su hospedero para alimentarse o protegerse (Rose Vineer et al., 2017). En los últimos 100 años se han utilizado diferentes insecticidas y fármacos para tratar las ectoparasitosis o para eliminar a estos organismos, lo que ha provocado, la generación de resistencia a estos compuestos (McNair, 2015).

La sarna y la pediculosis son las enfermedades más comunes en el mundo causadas por este tipo de parásitos (Bernigaud et al., 2017; Wei Zhang et al., 2020). La sarna humana es una enfermedad causada por el ácaro microscópico *Sarcoptes scabiei var. hominis*; parásito obligado que vive en la epidermis (Bernigaud & Chosidow, 2018). La pediculosis es causada por tres diferentes especies: *Pediculus humanus humanus*, *P. humanus capitis* y *Phthirus pubis*; cada especie invade el cuerpo, la cabeza o el pubis humano, respectivamente, y se alimentan de la sangre

del hospedero (Powers & Badri, 2019). Muchos de los fármacos utilizados como tratamiento de la pediculosis pueden ser utilizados también para el tratamiento de la sarna (Gunning et al., 2019; Sweeney et al., 2019). A continuación, se describirán los diferentes tipos de compuestos utilizados para tratar estas enfermedades, así como otros compuestos insecticidas y sus mecanismos de resistencia que han adoptado *S. scabiei*, *P. humanus*, *P. pubis*, entre otros ectoparásitos relevantes.

1.2.3.3.3.1 Piretrinas y piretroides

Las piretrinas son compuestos insecticidas naturales que se obtienen a partir de los crisantemos (*Chrysanthemum cinerariaefolium*). Los piretroides son análogos sintéticos de las piretrinas (Ensley, 2018b). Estos compuestos son neurotóxicos pues se unen a los canales de sodio sensibles al voltaje (VSSC, por el inglés *Voltage-sensitive Sodium Channels*) manteniéndolos abiertos. Esto afecta el transporte de sodio a través de las membranas neuronales, lo que provoca una despolarización continua por la entrada descontrolada de sodio, lo que resulta en muerte por parálisis respiratoria (Coates et al., 2020). El miembro más destacado de este grupo es la permetrina, utilizada como tratamiento contra la sarna y la pediculosis (Nanda & Juergens, 2020). Para la variante de sarna que infecta a humanos (*S. scabiei var. hominis*), solamente se ha reportado resistencia *in vitro* a permetrina y se asocia con un aumento en la transcripción de las Glutati6n-S transferasas, mecanismo asociado también a la resistencia a ivermectina, de la cual se hablará más adelante (Khalil et al., 2017; Mounsey et al., 2010). Sin embargo, sí se ha detectado resistencia a permetrina en la variante que provoca la sarna en perros (*S. scabiei var. canis*), y se sabe que es provocada por una mutaci6n en el gen *Vssc* del ácaro, que codifica para el canal i6nico blanco de estos compuestos (Pasay et al., 2008; Sunderk6tter et al., 2019). La resistencia adquirida por este mecanismo se le conoce como *knockdown resistance* o *kdr*, y consiste justamente en mutaciones puntuales en el gen que codifica para la subunidad alfa del canal de sodio dependiente del voltaje, provocando cambios de aminoácidos, lo que resulta en la disminuci6n de la sensibilidad a este tipo de compuestos (Punchihewa et al., 2019). Lo interesante es que este tipo de resistencia se presenta, no sólo en *S.*

scabei var canis, también se ha detectado en diferentes especies de mosquitos (*Anopheles gambiae*, *Aedes aegypti* y *Culex pipiens*); en la mosca común (*Musca domestica*); y en *P. humanus capitis* (Ishak et al., 2015; Martínez-Torres et al., 1998; Ponce-García et al., 2017; Williamson et al., 1993; Yoshimizu et al., 2019).

1.2.3.3.2 Organofosforados y carbamatos

Los organofosforados son compuestos orgánicos que provienen del proceso de esterificación entre un ácido fosfórico y un alcohol (Adeyinka et al., 2020). Los carbamatos son derivados del ácido carbámico (Silberman & Taylor, 2020). Ambos compuestos son de los más utilizados como pesticidas o insecticidas en el mundo (Martín Reina et al., 2017). El mecanismo de acción de estos compuestos consiste en inhibir a la enzima acetilcolinesterasa al fosforilar o carbamilar (transferencia del grupo carbamoilo) respectivamente, una serina ubicada en el sitio activo de la enzima. Esto provoca una acumulación de acetilcolina (ACh) en el sistema nervioso, pues al inactivarse, la enzima no puede hidrolizar a su sustrato, produciendo una estimulación continua de los receptores para este neurotransmisor, lo que causa neurotoxicidad y posteriormente, la muerte (Cao et al., 2020; Gupta et al., 2017; Venkatasubban et al., 2018).

Los pesticidas organofosforados, compuestos piretroides y carbamatos tienen una estructura química muy similar: poseen un enlace éster y es ahí donde las esterasas ejercen su acción, rompen el enlace y dejan a la molécula sin actividad tóxica, confiriéndole resistencia al ectoparásito (Bhatt et al., 2021). Otro mecanismo de resistencia que se ha reportado es el aumento de la actividad de la glutatión-S-transferasa, que metaboliza directamente los insecticidas o los secuestra, evitando así que ejerzan su efecto tóxico en el organismo (Pavliidi et al., 2018).

1.2.3.3.3 Organoclorados

Estos compuestos se caracterizan por su persistencia en el ambiente y por los efectos tóxicos que tienen en el ser humano (Jayaraj et al., 2016; Pavlidi et al., 2018). El diclorodifeniltricloroetano conocido como DDT, es de los compuestos más representativos de este grupo y también de los más tóxicos (Pietrantoni et al., 2018). Este compuesto, al igual que los insecticidas piretroides, actúa sobre las bombas de sodio y potasio dependientes de voltaje (Zhorov & Dong, 2017); ralentiza la entrada de iones sodio e inhibe el eflujo de iones potasio en la membrana celular de las neuronas, provocando una acumulación intracelular de éstos cationes y produciendo así una despolarización prolongada en la célula (Ensley, 2018a). Lo anterior induce que los neurotransmisores se sigan liberando y ejerzan su efecto de forma continua, lo que lleva a la parálisis y posterior muerte del ectoparásito. El mecanismo de resistencia más común que se han encontrado para este compuesto son mutaciones en el canal de sodio dependiente de voltaje donde ejerce su acción (*kdr*); también se ha detectado el incremento del metabolismo a través de la glutatión S-transferasa o de los citocromos P450 pero esto último es menos frecuente (Gomes et al., 2017).

En este grupo también se encuentra el lindano, uno de los compuestos organoclorados más biodegradables y que se usa principalmente en la industria agropecuaria (Wenping Zhang et al., 2020). Es un compuesto neurotóxico, pues su blanco son los receptores GABA y los canales de sodio mediados por este neurotransmisor (Kumar & Pannu, 2018; Xu & Lu, 2020; Yakubu et al., 2017). El crotamitón, por su parte, es otro organoclorado muy utilizado como tratamiento de la sarna humana. Sin embargo, el mecanismo de acción con el que produce su efecto antiparasítico se desconoce hasta el momento (Arora et al., 2020). Se ha reportado que el ácaro causante de la sarna humana ha desarrollado resistencia únicamente contra estos últimos dos fármacos pero se desconoce el mecanismo de resistencia (Thomas et al., 2020).

En resumen, los mecanismos de resistencia principales que los parásitos han adquirido son las modificaciones genéticas, pérdida de eficacia del antiparasítico

debido a alteraciones en sus blancos o por la modificación del mismo compuesto a través del metabolismo de los parásitos (Ertabaklar et al., 2020).

1.2.3.4 Bacterias

Las bacterias son los microorganismos más abundantes en la Tierra y los causantes más frecuentes de enfermedades infecciosas. De forma natural, muchas cepas bacterianas cuentan de forma intrínseca con mecanismos de supervivencia como la producción de biopelículas o *biofilms*. Éstas son estructuras formadas por una comunidad de microorganismos unidos a través de uniones intersticiales y que se encuentran embebidos en una matriz extracelular formada por un arreglo de proteínas y polisacáridos adheridos a una superficie y que aumenta sus probabilidades de supervivencia en situaciones hostiles (Chebotar' et al., 2021; Kumar et al., 2017; Singh et al., 2017). Por otra parte, se han descubierto o creado los antibióticos para combatir las infecciones causadas por bacterias. Al respecto, pese a que la presencia de una biopelícula no evita la difusión de la mayoría de los antibióticos, puede bloquear su efecto al unirse a los componentes de la matriz, como el DNA extracelular o los diferentes polímeros que la componen, o bien, los antibióticos pueden ser modificados o degradados por las enzimas secretadas a la matriz de la biopelícula (Ciofu et al., 2017). En el caso de que sí se vea afectada la difusión del fármaco, esto podría ser un factor importante para la generación de resistencia, pues esto confiere más tiempo a las bacterias para expresar sus mecanismos de resistencia o tolerancia (Hall & Mah, 2017).

Los antibióticos son moléculas que se agrupan en 9 tipos: aminoglicósidos, beta lactámicos, cloranfenicol, glucopéptidos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas, carbapenémicos y colistina (Sultan et al., 2018). La terapia con antibióticos ha salvado miles de vidas y ha mejorado la calidad de vida de la población. Sin embargo, las bacterias se han adaptado al entorno y han adquirido diferentes mecanismos de resistencia a los antibióticos que incluyen básicamente 4 estrategias: 1) limitar la captación del fármaco; 2) modificar el blanco del

antimicrobiano; 3) inactivar el antibiótico; 4) transportar el antibiótico fuera de las células para evitar que llegue a ejercer su efecto tóxico (Arzanlou et al., 2017; Reygaert, 2018). Estas estrategias pueden encontrarse únicas o en combinación (Tabla 1), lo que ha llevado a la descripción de múltiples mecanismos de resistencia para cada tipo de antibiótico en una gran variedad artículos originales y de revisión que abarcan alrededor de 400 publicaciones (Abushaheen et al., 2020; Sultan et al., 2018) Además se han descrito los mecanismos por los cuales se adquiere la resistencia a los antimicrobianos desde una perspectiva genética (Jose M. Munita & Cesar A. Arias, 2016).

TABLA 1 RESUMEN DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN Y DE RESISTENCIA MÁS COMUNES EN LOS 9 TIPOS DE ANTIBIÓTICOS

Tipo de antibiótico	Mecanismo de acción	Mecanismos de Resistencia más comunes
Aminoglicósidos	Se unen al sitio A del RNA ribosomal 16S, que es un componente de la subunidad ribosomal 30S. Esto interrumpe la traducción del RNA mensajero, lo que impide la síntesis de proteínas (Block & Blanchard, 2021).	Presencia de la transferasa de metilo de RNA ribosomal 16S que agrega grupos metilo al sitio de unión de aminoglicósidos por lo que disminuye su afinidad a estas moléculas. También existen mutaciones puntuales en el gen que codifica para el sitio A del RNA ribosomal 16S. Además se ha identificado la sustitución de aminoácidos en las proteínas ribosomales, expresión de bombas e expulsión y la producción de enzimas modificantes de aminoglicósidos que los inactivan, tales como acetiltransferasas, fosfotransferasas y adenililtransferasa (Wachino et al., 2020).
Betalactámicos	Inhiben a las transpeptidasas responsables del entrecruzamiento de las unidades del peptidoglicano al unirse de forma covalente, esto evita que finalice la síntesis de la pared celular. Los beta lactámicos son muy similares	La producción de enzimas beta-lactamasas que hidrolizan el anillo beta-lactámico que los caracteriza y que permite su adhesión a las transpeptidasas son los mecanismos más comunes. Otras estrategias incluyen la mutación de la estructura del peptidoglicano, bombas de expulsión, así como la disminución de la permeabilidad de la célula al disminuir las porinas por las cuales entra el

	<p>estructuralmente al dipéptido D-Ala-D-Ala que reconocen estas enzimas para ejercer su función (Balsalobre et al., 2019; Cochrane & Lohans, 2020; Lima et al., 2020).</p>	<p>antimicrobiano (Tooke et al., 2019).</p>
Cloranfenicol	<p>Bloquea la formación del enlace peptídico durante la síntesis de proteínas al impedir estéricamente a los sustratos de unirse con el sitio activo como la transferasa de peptidilo de la subunidad ribosomal 50S (Choi et al., 2020; Oong & Tadi, 2021).</p>	<p>La producción de enzimas inducibles como las acetiltransferasas de cloranfenicol que inactivan la molécula al agregarle uno o dos grupos acetilo y la disminución de la concentración intracelular a través de transportadores membranales específicos, son mecanismos de resistencia comunes para estos antibióticos (Roberts & Schwarz, 2017).</p>
Glucopéptidos	<p>Inhiben la transpeptidación y la transglucosilación de las unidades que conforman la pared celular. Se unen a través de puentes de hidrógeno al extremo D-Ala-D-Ala del Lípido II, unidad precursora del peptidoglicano, lo que evita que las traspeptidasas y transglucosilasas realicen su función ya sea por impedimento estérico o porque su sustrato se ha unido al antibiótico (Sarkar & Haldar, 2019).</p>	<p>La modificación genética del pentapéptido del Lípido II intercambiando uno de los residuos D-Alanina con un D-lactato o D-Serina hace que se pierda un puente de hidrógeno y que exista repulsión electrostática entre el glucopéptido y el pentapéptido de la subunidad del peptidoglicano, por lo que la afinidad decrece considerablemente (Schaenzer & Wright, 2020).</p>
Quinolonas	<p>Inhiben a las topoisomerasas y girasas bacterianas, enzimas necesarias para la replicación y transcripción del DNA. Se unen tanto a la enzima como a las hebras de DNA e impiden que se realice la replicación y la transcripción (Bush et</p>	<p>La expresión de bombas de expulsión, la disminución de la cantidad de porinas en la membrana bacteriana, así como la presencia de mutaciones en los genes que codifican para las girasas y topoisomerasas blanco son mecanismos comunes de resistencia. Otro mecanismo es la producción de proteínas de pentapéptidos repetidos (Qnr) que son reconocidos por las quinolonas</p>

	al., 2020).	y se anclan a ellas en lugar de hacerlo a la hebra de DNA y a las topoisomerasas y girasas. Cabe mencionar que los genes que codifican para dichas proteínas se transfieren a través de plásmidos (Aldred et al., 2014; Bush et al., 2020; Martínez, 2019).
Sulfonamidas	Son inhibidoras de la enzima sintasa de dihidropteorato (DHPS del inglés <i>Dihydropteroate synthase</i>), codificada en el gen folP, pues son antagonistas competitivos del ácido para-aminobenzoico, su sustrato y precursor del ácido fólico, esencial para el crecimiento y reproducción bacteriana (Mondal & Malakar, 2020; Tačić et al., 2017).	Los mecanismos de resistencia este tipo de antimicrobianos son principalmente de origen genético, ya sea por mutaciones en las regiones conservadas del gen folP que son transferidas de forma cromosómica o por transferencia horizontal de genes; o bien, por la presencia de los genes sul (sul1-sul4) que también codifican para sintasas de dihidropteorato pero que no son susceptibles a las sulfonamidas. Asimismo, pueden producir bombas de expulsión que disminuyen la cantidad de sulfonamidas intracelularmente (Capasso & Supuran, 2019; Nunes et al., 2020).
Tetraciclinas	Evitan que se lleve a cabo la traducción al unirse a la subunidad 30S del ribosoma; esto impide que el tRNA se posicione en el sitio A del ribosoma y finalmente se bloquee la síntesis de proteínas (Giuliodori et al., 2018; Shutter & Akhondi, 2021).	Entre los mecanismos de resistencia se encuentran la producción de bombas de expulsión y/o reducción de la cantidad de porinas para disminuir la permeabilidad de la célula y disminuir la concentración intracelular del antibiótico; presencia de mutaciones en la secuencia del ribosoma cercana al sitio de unión de las tetraciclinas para restarle afinidad y evitar su unión; la expresión de proteínas de protección ribosomal (GTPasas) codificadas por los genes tetA y tetB que se unen al ribosoma para evitar que el antibiótico lo haga; y la expresión de enzimas que degradan a las tetraciclinas codificadas por los genes tetX y del tet47 al tet56 (Markley & Wencewicz, 2018).
Carbapenémicos	Se unen a las proteínas de unión a penicilinas (PBP por sus siglas en	La resistencia intrínseca a estos antibióticos es la reducción de porinas en la membrana y la

	<p>inglés <i>Penicilin-Binding Proteins</i>), lo que resulta en la inactivación de las enzimas inhibidoras de la autólisis que se encuentran en la pared celular lo que termina destruyendo a la bacteria (Aslam et al., 2020).</p>	<p>expresión de bombas de expulsión, mientras que la resistencia adquirida contra este tipo de antimicrobianos se debe a la expresión de metalo-betalactamasas y otras carbapenemasas que hidrolizan a los carbapenémicos (Aurilio et al., 2022; Codjoe & Donkor, 2018).</p>
Colistina	<p>Este antibiótico catiónico se une electrostáticamente a los grupos fosfato del Lípido A del lipopolisacárido (LPS) de las bacterias Gram negativas. Esta unión desplaza los cationes Ca^{2+} y Mg^{2+}, causando ruptura en la membrana externa, lo que permite el ingreso del antibiótico, su paso a través del peptidoglicano y ejerciendo la misma acción en la membrana interna causando que las barreras de la bacteria se rompan por completo (Andrade et al., 2020).</p>	<p>La resistencia se da por la disminución de la afinidad al blanco ya sea por la adición de grupos catiónicos a la membrana externa y al Lípido A o por disminuir la cantidad de grupos fosfato para evitar la atracción electrostática de la colistina. Otra estrategia es detener por completo la biosíntesis del LPS (Andrade et al., 2020; Gogry et al., 2021).</p>

Es importante mencionar que el problema de la resistencia antimicrobiana no se trata únicamente de que cierta cepa adquiera resistencia contra un antibiótico en específico y esto tenga un efecto directo sobre la salud humana; se debe tener en cuenta que esta característica no es exclusiva de las cepas patógenas y que tampoco se está exento de que se genere resistencia contra más de un antibiótico (Alkofide et al., 2020). Es por ello, que se describirá brevemente las implicaciones de la adquisición de resistencia para cada tipo de cepas; así como las diferentes definiciones para cada nivel de resistencia.

La clasificación de los niveles de resistencia se basa en la cantidad de integrantes de cada tipo de antimicrobianos hacia los que se genera resistencia. Las

definiciones armonizadas según Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos coordinada por la Organización Panamericana de la Salud son las siguientes (Jiménez Pearson et al., 2019):

1. **Multirresistentes (MDR, del inglés *Multidrug-resistant*):** Son aquellas cepas que han adquirido resistencia a al menos un agente antimicrobiano de tres o más clases de antimicrobiano. Por ejemplo, resistencia a una quinolona, una tetraciclina y una beta lactamasa.
2. **Extensamente resistentes (XDR, del inglés *Extensively Drug - resistant*):** Esta definición hace referencia a los microorganismos que han generado resistencia a un agente antimicrobiano de cada una de las clases, exceptuando una o dos.
3. **Pan-resistentes (PDR, del inglés *Pandrug-resistant*):** Término que hace referencia a las cepas que han desarrollado todos los mecanismos resistencia descritos.

1.2.3.4.1 Cepas patógenas

Las bacterias que son capaces de provocar enfermedades en una persona u hospedero, se le denomina como patógenas (Pigłowski, 2019). Resulta evidente que el problema de la resistencia antimicrobiana es alarmante, pues se trata de cepas que afectan directamente a la salud pública. Las implicaciones que se tienen con este tipo de cepas también gravitan en el ámbito económico (Jiang & Chen, 2020).

1.2.3.4.2 Cepas no patógenas

Hay que recordar que dentro del amplísimo número de especies de bacterias que existen, no todas son capaces de provocar enfermedades en el ser humano, aunque dentro de este grupo la virulencia entre cada una puede ser mayor o menor (Pigłowski, 2019). La relevancia de que estas cepas adquieran resistencia es que éstas, aunque no causan daño directo al ser humano, sirven como reservorio de los

genes que otorgan resistencia y pueden transferirlos a las cepas patogénicas. Además, también puede suceder que adquieran patogenicidad a través, justamente, de una transferencia horizontal de genes (Kaito et al., 2020; Pérez Gaudio et al., 2018).

2. ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS AL USO DE ANTIMICROBIANOS Y ANTIVIRALES

Hasta el momento, se ha hablado muy ampliamente de la generación de resistencia a las terapias antimicrobianas actuales por parte de diferentes agentes infecciosos. Debido a esto, resulta imperante investigar y encontrar nuevas terapias que puedan ayudar a afrontar el problema; deben ser tratamientos distintos al uso de antimicrobianos y antivirales porque no importará el número de moléculas que puedan diseñarse, los agentes infecciosos ya han probado que son capaces de adaptarse a estas condiciones hostiles y podrán hacerlo con cualquiera de los compuestos que se puedan utilizar en su contra. Es por ello que, a continuación, se describirán las diferentes alternativas al uso de antimicrobianos y antivirales y sus respectivas características.

2.1 Bacteriófagos

Los virus que infectan a las bacterias son llamados bacteriófagos o fagos (Nature, 2014a). Se sabe que poseen una capacidad selectiva de infección entre las poblaciones bacterianas (Ghosh et al., 2019). En otras palabras, un bacteriófago es específico para una cierta población bacteriana, por lo que solamente podrá infectar a esa población en particular (Dunne et al., 2019). Los bacteriófagos son los agentes infecciosos más abundantes y diversos del planeta. Están presentes en prácticamente todos los ecosistemas conocidos; se pueden aislar del tracto gastrointestinal humano, de diversos tejidos y hasta de los océanos, y poseen una diversidad morfológica, genómica y estructural enorme (Dion et al., 2020). También existe la alternativa de producir fagos a través de técnicas bioingenieriles o recombinantes. El objetivo de estas técnicas es diseñar y crear un fago que posea únicamente los genes necesarios para lisar a las bacterias, como las proteínas de anclaje a la membrana y los genes de virulencia, sin embargo, sigue siendo una opción poco explorada hoy en día (Chen et al., 2019; Reuter & Kruger, 2020).

Existen diferentes tipos de fagos dependiendo de la estrategia de infección o de los ciclos víricos que utilicen. La primera estrategia consiste en infectar y utilizar la

maquinaria propia de la bacteria para la formación de nuevos virus, los cuales, para poder salir de la célula terminan por lizarla. A este tipo de fagos se les conoce como fagos líticos. Por el contrario, cuando el material genético del fago se integra al material genético del hospedero, ya sea en su genoma o como un plásmido (profago), se le conoce como fago lisogénico, pues su característica principal es que no se producen fagos y no hay lisis de la bacteria (Hobbs & Abedon, 2016). De esta forma, la terapia con bacteriófagos se basa solamente en la administración de fagos líticos que infectan y lisan a las bacterias causantes de alguna infección y de enfermedades relevantes al paciente (Gordillo Altamirano & Barr, 2019). Una de las ventajas que aporta esta terapia es que únicamente las células del patógeno son eliminadas y las células humanas no sufren daño alguno y, contrario a lo que ocurre con fagos lisogénicos, el genoma de los fagos líticos no es integrado al cromosoma bacteriano o no permanece como plásmido, de tal forma que no puede ser transmitido a la microbiota (Furfaro et al., 2018; Górski et al., 2020). Es importante destacar que al inicio de la infección, el reconocimiento de los fagos a través de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR, siglas del inglés *Pattern Recognition Receptors*), no impide el reclutamiento de células fagocíticas que participan en la eliminación de la bacteria y que incluso se piensa que los fagos podrían fungir como opsoninas, trabajando en sinergia con los fagocitos para eliminar a las bacterias (Carroll-Portillo & Lin, 2019; Górski et al., 2017; Jacobs et al., 2019; Krut & Bekeredjian-Ding, 2018). Otra de las grandes ventajas del uso de bacteriófagos para el tratamiento de infecciones bacterianas es que ciertos componentes proteicos o lipídicos de los fagos líticos poseen actividad antiinflamatoria, por lo que reducen los niveles de citocinas proinflamatorias, tales como el factor nuclear κB (NF- κB por sus siglas en inglés), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , por sus siglas en inglés) y la interleucina 6 (IL-6). También son capaces de reducir la infiltración a los leucocitos en los tejidos lo que hace muy conveniente su uso para promover la cicatrización tisular (Górski et al., 2020; Jariah & Hakim, 2019; Van Belleghem et al., 2019).

Existen dos tipos de terapias con fagos: terapia pasiva y terapia activa. La diferencia principal entre ambas es el mecanismo del que depende el éxito del tratamiento. Es decir, en la terapia pasiva únicamente se requiere que los fagos sean capaces de infectar y lisar a las bacterias; por su parte, en la terapia activa se requiere que también sean capaces de replicarse *in situ*. Esto se refleja en las dosis aplicadas para tratar la infección. Dado que la terapia pasiva no involucra ningún ciclo de replicación, se requiere que la cantidad de fagos sea mayor que la cantidad de bacterias, lo que aumenta las probabilidades de que cada fago aplicado pueda alcanzar e infectar al menos a una bacteria presente. Por otra parte, en la terapia activa se aplica una cantidad menor de fagos que la cantidad de bacterias presentes en la infección, asumiéndose que, al replicarse, el número de fagos aumentará sin necesidad de ser aplicados de forma exógena hasta eliminar la infección (Abedon, 2018; Chang et al., 2018; Romero-Calle et al., 2019).

Al utilizarse fagos como terapia alternativa a los antibióticos es necesario tener presente ciertos aspectos importantes para la selección del fago. Asimismo, puede utilizarse más de un fago durante la terapia en forma de cóctel de fagos o administrarse en combinación con antibióticos para reducir la generación o selección de la resistencia hacia ellos (Hatfull et al., 2022). Para ello, inicialmente se debe identificar a las bacterias causantes de la infección; esto se debe a la especificidad propia de los bacteriófagos ya que, si un fago es capaz de infectar a múltiples organismos de la misma familia, su uso resultaría más práctico. Este caso, por ejemplo, se ha presentado con el fago HY01 que es capaz de infectar a *E. coli* y *Shigella flexneri*, por ello se le ha propuesto como candidato a ser utilizado como un agente de biocontrol en alimentos (Lee et al., 2016). Otra característica importante a tomarse en cuenta es el tamaño de explosión (*burst size* en inglés), término que se refiere al número de bacteriófagos que son liberados durante cada ciclo lítico. En otras palabras, es la cantidad de progenie que puede tener un fago cada vez (o después de) que infecta a una bacteria. Esto es fundamental porque los fagos son significativamente más grandes que las moléculas de antibióticos, por lo que no difunden con tanta facilidad ni pueden ser administrados en grandes cantidades. Al respecto, se ha reportado que los fagos son fagocitados por células del sistema inmune innato lo que induce la respuesta inmune adaptativa,

produciendo células de memoria y anticuerpos contra ellos, evitando que éstos ejerzan su acción, en especial en tratamientos crónicos (Fathima & Archer, 2021; Krut & BekeredjianDing, 2018). De esta forma, si el fago al infectar produce una gran cantidad de progenie en cada ciclo lítico y además cada ciclo se completa en un periodo breve de tiempo, la probabilidad de que los fagos alcancen e infecten a las bacterias es mayor, pudiendo eliminarlas más rápidamente lo que disminuye también la probabilidad de que las bacterias generen mecanismos de resistencia contra los propios fagos. Entonces, los tamaños grandes de explosión, así como ciclos rápidos de replicación son características importantes. Por otra parte, es poco útil que se tengan estas características si el fago posee una tasa de absorción muy pobre. Es decir, si los fagos no reconocen con facilidad a su hospedero y no son absorbidos por él, no podrán infectarlo ni tratar la infección bacteriana de forma eficiente. Por estas razones, los fagos que se utilicen como terapia antibacteriana deben poseer tasas altas de absorción, tamaños grandes de explosión y ciclos rápidos de replicación para que exista una mayor cantidad de fagos que bacterias. Asimismo, se deben considerar administraciones repetidas de estos virus (Khan Mirzaei & Nilsson, 2015; Melo et al., 2017; Nilsson, 2019).

De esta forma, el carácter lítico de los fagos a utilizarse se confirma por secuenciación de los genes que podrían inducir el ciclo lisogénico, como los que codifiquen para proteínas represoras del ciclo lítico, como *RegA* en el fago de enterobacterias Bp7; integrasas y el gen *int315.5* del fago de *Streptococcus*; o recombinasas sitio-específicas como *BMBtpLA_20*, gen que pertenece al fago de *Bacillus*. También es importante identificar si los posibles candidatos poseen algún gen que genere toxinas tales como el gen 91 del fago Sparky de *Mycobacterium* o algún tipo de resistencia antibacteriana como la proteína de resistencia a fosfomicina del fago gamma de *Bacillus* codificada en el gen *GAMMAUSAM_0040* (Casey et al., 2018; Fernández et al., 2019).

Una vez confirmada su capacidad lítica y la ausencia de genes que codifican para toxinas, se debe analizar la estabilidad del fago en condiciones fisiológicas, situación que depende de la vía de administración y del propio fago. Por ello, se selecciona el fago que sea estable por la vía de administración (antes y después de administrarse), considerando factores como el pH. Por ejemplo, algunos fagos son

más tolerantes a los cambios de pH del tracto gastrointestinal y esta ruta podría ser útil para ellos, o bien, si se administra de forma pulmonar, el fago debe ser capaz de ser estable en aerosol o en liofilizados (Dąbrowska, 2019).

Asimismo, como en cualquier terapia, la dosis del agente terapéutico es importante. Se ha utilizado el término MOI (del inglés *Multiplicity Of Infection*) para definir las dosis aplicadas de bacteriófagos a los microorganismos blanco, siendo esta la fracción entre la cantidad de fagos absorbidos y la cantidad de bacterias presentes en el cultivo (Abedon, 2016). Es complicado definir con precisión la cantidad de fagos que son absorbidos por cada una de las bacterias presentes, pues cada una puede ser alcanzada por una gran cantidad de virus y ser infectada múltiples veces, mientras que otra bacteria del mismo cultivo puede no ser alcanzada y por ello, no ser infectada en lo absoluto. En realidad, sólo la cantidad de virus adicionados al cultivo bacteriano se puede conocer con precisión pues es un parámetro controlado, pero la MOI es una buena aproximación a una dosis terapéutica como tal, a pesar de que no se pueda comparar directamente con la concentración mínima inhibitoria (MIC) de los fármacos antimicrobianos (Abedon et al., 2017). La importancia de que la dosis administrada sea la óptima va más allá del efecto bactericida de los fagos, ya que se ha observado que tiene gran relevancia en otros aspectos. Un ejemplo es la inducción de la producción de biopelículas, como lo hace el fago phiPLA-RODI que, al infectar a *Staphylococcus aureus* con dosis no letales, promueve que sea secretada una cantidad significativamente mayor de DNA al espacio extracelular y la formación de la biopelícula (Fernández et al., 2017; Hansen et al., 2019). Otro punto importante respecto a dosis no óptimas del fago es la posible generación de resistencia a ellos. Por ello, se recomienda utilizar la terapia pasiva, donde las dosis iniciales de fagos son más elevadas para eliminar de manera más eficiente a las bacterias, limitando el tiempo para generar resistencia (Christiansen et al., 2016; Torres-Barceló, 2018). Otra estrategia para prevenir la resistencia es el uso de fagos combinados en un cóctel, ya que cada fago se dirige a un blanco distinto. De esta forma, para que bacteria adquiriera resistencia contra los distintos fagos contenidos en el cóctel, tendría que experimentar múltiples mutaciones, cambios que, de forma aditiva, pueden significar la disminución de la viabilidad de la bacteria, lo cual resulta improbable (Oechslin, 2018; Wright et al., 2019).

La gran importancia de la terapia con fagos es que su mecanismo de acción es independiente de los mecanismos de resistencia a los antibióticos. Aunado a esto, los bacteriófagos son capaces de penetrar las biopelículas y moverse a través de ellas, por lo que su uso es prometedor en el tratamiento de infecciones con cepas capaces de formar estas estructuras (Górski et al., 2020). Al respecto, la difusión de los fagos puede ser compleja y se ha detectado que, en respuesta a esta dificultad, algunos fagos líticos expresan enzimas como liasas, hidrolasas o despolimerasas que degradan los polisacáridos extracelulares (EPS, siglas del inglés *Extracellular Polysaccharide*) y otros componentes poliméricos de las biopelículas (Pires et al., 2016). En la mayoría de los casos, estas enzimas son componentes estructurales que utiliza el fago para su absorción y que frecuentemente son codificadas junto a sus genes estructurales esenciales (Knecht et al., 2020). De igual forma, es posible que los mismos fagos induzcan a sus hospederos a expresar estas enzimas que le permitan atravesar la matriz y llegar a la superficie de la bacteria blanco e infectar (Geredew Kifelew et al., 2019). De manera interesante, dentro de la biopelícula, la interacción cercana fago-bacteria activa el *quorum sensing* (QS), sistema que es una parte esencial de la bacteria para poder desarrollar mecanismos de resistencia contra los bacteriófagos. En este proceso, las primeras bacterias infectadas utilizan señales químicas para dar a conocer que la población se encuentra bajo ataque. De esta forma, las bacterias que aún no han sido infectadas pueden disminuir la expresión de los receptores de los fagos o aumentar la producción de proteasas que se secretarán a la matriz extracelular o activar de forma específica el sistema CRISPR (siglas en inglés de *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat*) asociado con las proteínas Cas (Fernández et al., 2018; Pires et al., 2017; Semenova & Severinov, 2016). Así, en una misma biopelícula, se pueden encontrar de manera simultánea, poblaciones resistentes y susceptibles a la terapia con bacteriófagos (Simmons et al., 2019). Las poblaciones resistentes en parte lo son por el sistema CRISPR-Cas9 ya que es un mecanismo de resistencia llamado sistema inmune bacteriano (Alseth et al., 2019). Este sistema se encarga de cortar las secuencias de material genético que la bacteria no reconoce como propias, como lo es el genoma del fago (Fineran, 2019). De manera interesante, esta interacción ancestral ha mostrado que este sistema de defensa también acelera la

evolución de los fagos, lo que implica que éstos puedan seguir actuando como agentes terapéuticos aún cuando las bacterias posean el sistema CRISPR-Cas9 (Tao et al., 2018).

Dentro y fuera de la biopelícula también se genera resistencia a la infección por fagos, debido principalmente al por el cambio de la composición de la membrana bacteriana para, por ejemplo, no expresar el receptor del virus (Willing et al., 2018). Al respecto, se ha reportado que cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a la infección por el fago GH-K3, adquieren esta característica disminuyendo la expresión de OmpC (del inglés *Outer membrane protein C*) (Cai et al., 2018). Asimismo, la cepa *Staphylococcus aureus* SA003 carece del residuo beta-GlcNAc del ácido teicoico de la pared celular (WTA, del inglés *Wall Teichoic Acid*), lo que evita que los fagos PP01 y ϕ SA039, la infecten (Azam & Tanji, 2019). Otro ejemplo es el caso de *E. coli*, ya que la presencia del antígeno O en la membrana externa evita la absorción del fago T4. Este es un escenario distinto, pues en lugar de la represión de la expresión de proteínas u otras estructuras, se puede expresar algún factor de virulencia, lo que implica una mayor ventaja evolutiva para la bacteria (Chiu et al., 2017; Wachtel et al.).

Las bacterias también pueden ser resistentes a la infección por fagos dentro de una biopelícula gracias a la secreción de vesículas de membrana externa (OMV, por el inglés *Outer Membrane Vesicles*), que son estructuras compuestas por proteínas y lípidos de membrana externa y componentes periplásmicos, como DNA y RNA. De forma natural, las OMV ayudan a que exista comunicación inter- o intra-especies, al aumentar la co-agregación de las bacterias en las biopelículas, ya que ayudan a la degradación de polímeros por medio de enzimas para obtener nutrientes que puedan ingresar a la bacteria. Además, fuera de la biopelícula, incrementan la adherencia de las bacterias a las células epiteliales y son los vectores para la secreción de algunas toxinas, como la leucotoxina y ClyA, cuya forma contenida en OMV es más potente que sus formas solubles. De esta forma, en el ámbito de la resistencia contra los bacteriófagos, las vesículas de membrana externa actúan como señuelo para que los fagos se unan a estas estructuras en lugar de a las bacterias (Azam & Tanji, 2019; Jan, 2017).

El uso de los bacteriófagos como tratamiento es relativamente seguro, pues se ha reportado para múltiples ensayos y reportes clínicos con esta terapia antibacteriana, en los cuales no se ha reportado algún efecto adverso o algún tipo de intoxicación relacionado con la administración de los fagos, sin embargo nuevos estudios sugieren la necesidad de que se realice una mayor investigación sobre de las interacciones *in vivo* que puedan tener los fagos con las células humanas (Podlacha et al., 2021; Speck & Smithyman, 2015). Ejemplos de diferentes ensayos clínicos, terapias experimentales y reportes de casos donde se utilizan los bacteriófagos como terapia se enlistan en la Tabla 2. En los hallazgos se encuentra que las terapias funcionan, quizá no en la medida que se esperaba, pero al menos, esta terapia funciona igual o mejor que el placebo y parece no presentar reacciones adversas.

TABLA 2 RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE TERAPIAS CON FAGOS EN HUMANOS

Patología	Fago(s) utilizado(s)	Ensayo clínico/Terapia experimental	Pacientes	Resultados	Ref*
Otitis crónica asociada a infección por <i>P. aeruginosa</i>	BC-BP-01 al BC-BP-06. Números de Depósito NCIMB: 41174-41179	Ensayo clínico contra placebo. Fase I/II.	Veinticuatro pacientes con otitis crónica	Tratamiento con fagos significativamente más efectivo que el placebo. Eficacia y seguridad para su uso contra la otitis crónica causada por <i>P. aeruginosa</i> resistente a los antibióticos	(Wright et. al., 2009)
Quemaduras infectadas con <i>P. aeruginosa</i> y <i>S. aureus</i> multirresistente	Cóctel de fagos BFC-1 que contiene 3 fagos líticos: fagos de <i>P. aeruginosa</i> 14/1, PNM y fago ISP de <i>S. aureus</i>	Terapia experimental.	Nueve pacientes con quemaduras del 6-45% de su superficie corporal total con infección por <i>P. aeruginosa</i> y/o <i>S. aureus</i> multirresistente	No hubo efectos adversos, pero no se logró comparar la eficacia debido al tamaño de la muestra	(Rose et al., 2014)

Pie diabético con úlceras asociadas a la infección por <i>S. aureus</i>	Bacteriófago Sb-1 para estafilococos	Uso compasivo	Seis pacientes con úlceras por pie diabético candidatos a amputación y que no hayan respondido a las terapias convencionales	Aplicación tópica que alcanzó concentraciones clínicamente relevantes que evitaron la amputación del miembro	(Fish et al., 2018)
Infección post craneotomía por <i>A. baumannii</i>	Bacteriófago contra <i>A. baumannii</i> encontrado a través de la biblioteca de fagos del NMRC (siglas del inglés Naval Medical Research Center)	Reporte de caso	Paciente de 77 años con infección post craneotomía causada por <i>A. baumannii</i> multiresistente	Mostró leve mejoría clínica y no se encontraron signos de infección en el sitio de la craneotomía. La fiebre y leucocitosis persistió. No se demostró la efectividad por ausencia de la bacteria en cultivos previos al tratamiento	(LaVergne et al., 2018)
IVU recurrente	Cóctel de bacteriófagos o compuesto de bacteriófagos contra <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Streptococcus</i> spp. <i>P. aeruginosa</i> y <i>Enterococcus</i> spp.	Ensayo clínico Fase II/III	Noventa y siete participantes: hombres mayores de 18 años previamente programados para cirugía TURP debido a IVU recurrente sin complicaciones y sin señales de infección sistémica	La aplicación intravesical de los bacteriófagos no fue significativamente más eficaz que los antibióticos comúnmente utilizados ni tampoco fue superior comparada con el placebo	(Leitner et al., 2021)

*Ref: referencia

2.2 Enzibióticos: endolisinas, autolisinas y exolisinas.

El término “enzibiótico” se ha adoptado para las enzimas líticas que son utilizadas en terapia dada acción antibiótica (Heselpoth et al., 2021). Son hidrolasas de peptidoglucano que rompen la pared celular bacteriana, provocando lisis por choque osmótico (Lai et al., 2020). Se clasifican en 5 tipos dependiendo de su acción enzimática: 1) glucosaminidasas, 2) muramidasa, 3) amidasa, 4) endopeptidasas y 5) transglicosilasas líticas (Sekiya et al., 2021). Este mecanismo de acción va de acuerdo con la estructura del peptidoglucano, la cual, se basa en monómeros de N-acetilglucosamina (NAG) y ácido N-acetilmurámico (NAM) unidos por medio de un enlace glucosídico beta (1-4). El ácido N-acetilmurámico está unido por medio de un enlace peptídico a un tetrapéptido o pentapéptido compuesto por aminoácidos D y L intercalados, los cuales difieren dependiendo de la especie bacteriana. Al polimerizarse, se forma una cadena intercalando NAG y NAM que se unen entre sí a través de puentes interpeptídicos (Schumann, 2011; Vázquez et al., 2018). Cabe recalcar que las bacterias Gram negativas poseen una membrana externa que rodea al peptidoglucano, mientras que las bacterias Gram positivas son protegidas únicamente por esta pared celular. Debido a ello, el grosor de esta estructura es mayor en las bacterias Gram positivas que en las Gram negativas (Rohde, 2019). Esto último influye en la efectividad de los enzibióticos, pues las enzimas actúan directamente sobre la pared celular de las bacterias Gram positivas, mientras que, para el caso de las Gram negativas, se requiere de algún mecanismo ya sea químico, físico o que involucre la modificación de las propias enzimas a través de bioingeniería, que les permita a éstas el acceso al peptidoglucano al atravesar o destruir la membrana externa (Gutierrez Fernandez & Briers, 2020). Este tema que se abordará más adelante.

2.2.1 Endolisinas

Las lisinas (o endolisinas), son enzimas producidas por los bacteriófagos, las cuales catalizan la hidrólisis del peptidoglucano de la pared celular bacteriana, lo que destruye a la célula bacteriana al finalizar el ciclo lítico del fago (Fischetti, 2008; Vázquez et al., 2018). Estas enzimas poseen una estructura que consta de dos segmentos: uno que corresponde al sitio de unión, que identifica al sustrato y mantiene la unión de la enzima a la pared celular posterior a la lisis, lo que impide la difusión de las enzimas que podrían provocar la lisis de bacterias que aún no han sido infectadas por el fago. El segundo segmento posee la actividad enzimática y realiza la hidrólisis (Cunningham et al., 2018; Schmelcher et al., 2012). Existen muchos tipos de endolisinas, las cuales, se clasifican de acuerdo con los enlaces que hidrolizan en: a) las endopeptidasas que actúan sobre el puente interpeptídico que une las cadenas de tetrapéptidos y sobre los enlaces peptídicos que se encuentran entre los aminoácidos del tetrapéptido; b) las glucosaminidasas y muramidasa (transglucosilasa) que actúan sobre el enlace beta 1-4 existente entre los monómeros (NAG-NAM y NAM-NAG, respectivamente); y c) las amidasa que hidrolizan el enlace amido que une al tetrapéptido con el NAM (Dams & Briers, 2019; Van Hecke et al., 2008).

Debido a que las endolisinas son enzimas codificadas en el genoma viral, solamente se expresan durante el proceso de infección. Por ello, su acción únicamente se ha detectado al interior de las células infectadas, al lisar desde dentro a la bacteria. Sin embargo, se ha comprobado que, al purificar y administrar estas enzimas de forma exógena, pueden lisar a las bacterias Gram positivas. Además, las endolisinas son específicas para cada especie bacteriana, así como lo son los fagos que las producen, por lo que ejercen un efecto mínimo o nulo sobre la microbiota natural del sujeto (Fischetti, 2019). Por otra parte, se ha buscado que la acción terapéutica de las endolisinas se extienda también a los patógenos Gram negativos a través de endolisinas recombinantes, las cuales ya se encuentran en ensayos de fases preclínica y clínica (Dams & Briers, 2019). Estas enzimas modificadas son híbridos que combinan una endolisina con un péptido antimicrobiano para promover su unión y penetración a través de la membrana externa (Abedon et al., 2017). Otra de las

opciones que se han explorado es el uso de sustancias que ayuden a permear la membrana externa para que las endolisinas puedan llegar a su sitio de acción y realizar la hidrólisis (Ciepluch et al., 2019).

En general, se les llama enzibióticos a los agentes antibacterianos derivados de las endolisinas (Dams & Briers, 2019). Debido a que su funcionamiento depende únicamente de la acción enzimática, a diferencia de los antibióticos de uso común, resulta ser una alternativa que ha demostrado gran efectividad al aplicarse de forma exógena, aunque desafortunadamente también existen reportes de resistencia bacteriana a este tipo de moléculas (Huang et al., 2020). Cabe mencionar que el surgimiento *de novo* de las mutaciones que generan resistencia a estas enzimas es poco frecuente, ya que involucran cambios estructurales en el peptidoglucano y esto podría afectar el funcionamiento del microorganismo (Grishin et al., 2020; Oliveira et al., 2018).

Hasta la fecha se han realizado múltiples ensayos clínicos con diferentes endolisinas para tratar infecciones por bacterias Gram positivas y Gram negativas (Tabla 3). Dentro de los resultados más relevantes se encuentran su alta efectividad bactericida y gran seguridad para el paciente, así como su poca o nula estimulación del sistema inmune del hospedero.

TABLA 3 RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES BACTERIANAS CON ENDOLISINAS

Endolisina	Vía de administración	Blanco terapéutico	Fase	Resultados	Ref*
SAL200	Infusión IV	<i>S. aureus</i>	Fase I	Sin efectos adversos importantes. Alta tolerabilidad y seguridad comprobada.	(Jun et al., 2017)
SAL200	Intranasal	<i>S. aureus</i>	Preclínica	Aumentó la tasa de supervivencia de los ratones con neumonía letal infectados con <i>S.</i>	(Bae et al., 2019)

				<i>aureus</i> . Se disminuyó la carga microbiana en los pulmones y sangre.
Staphefekt SA100	Tópica	<i>S. aureus</i>	Fase II	No se encontraron (de diferencias significativas Wit et al., 2019) entre la carga microbiana del control con los experimentos.

*Ref: referencia

Cabe mencionar que las endolisinas incluyen, además, a las autolisinas y exolisinas, enzimas que también tienen como mecanismo de acción la degradación de la pared celular bacteriana, dependiendo de su origen, dominios de las enzimas y objetivo. Las autolisinas son producidas y reguladas por las mismas bacterias con el fin de contribuir a los procesos de crecimiento, división celular y mantenimiento del peptidoglucano. Por su parte, las exolisinas son excretadas por las bacterias con el objetivo de lisar a otras bacterias de diferentes cepas presentes en el mismo nicho ecológico, a manera de competencia por la colonización del sitio donde habitan (Nelson et al., 2012; Schmelcher et al., 2012).

2.2.2 Autolisinas

Una de las características sobresalientes de las autolisinas consiste en que pueden ser aprovechadas como terapia antimicrobiana gracias a su capacidad de fraticidio; es decir, estas moléculas son capaces de lisar a células genéticamente idénticas a las que las producen con el fin de aprovechar nutrientes y perpetuar la supervivencia de la comunidad microbiana. Este fenómeno se observa principalmente en las biopelículas (Cullin et al., 2017). De esta forma, además de utilizar las autolisinas para lisar a las bacterias desde fuera, estas moléculas podrían ser útiles para elaborar vacunas dirigidas contra infecciones bacterianas. Un ejemplo reside en la

utilización de la autolisina LytA de *S. pneumoniae* como antígeno para la inducción de una respuesta inmunitaria contra esta misma especie. La ventaja de esta autolisina es que se trata de una enzima altamente conservada que se expresa tanto en la membrana como en el citoplasma de los neumococos. (Afshar et al., 2020). Pese a haberse encontrado respuesta de memoria contra esta molécula, se requiere de más investigaciones para establecer si la generación de anticuerpos anti-LytA es suficiente para detener o aminorar el riesgo de una infección por *S. pneumoniae*.

2.2.3 Exolisinas

El mejor ejemplo de la importancia del uso de exolisinas, radica en la lisostafina, una metaloenzima a base de zinc producida por *Staphylococcus simulans* que hidroliza el puente de pentaglicinas de la pared celular del peptidoglucano *S. aureus*, independientemente del estado metabólico de la bacteria (Jayakumar et al., 2020; Moghri et al., 2021). Esta enzima realiza la hidrólisis debido a que la pared celular de *S. aureus* contiene una mayor cantidad de glicina comparada con otras especies de estafilococos. Esta actividad resulta ideal para utilizar a la enzima como agente terapéutico contra la especie mencionada, en especial cuando se trata de cepas MRSA (Kumar, 2008). Por ello, se han generado formulaciones como la de Johnson et. al., que corresponde a un hidrogel que contiene lisostafina encapsulada para mantenerla estable y activa. Este hidrogel se ha utilizado para erradicar infecciones por *S. aureus* y MRSA a partir de implantes ortopédicos en un modelo murino de fractura de fémur (Johnson et al., 2018). Un punto importante a considerarse es que la lisostafina es inmunogénica, lo que podría bloquear su acción antimicrobiana o poner en riesgo la seguridad del paciente (Zhao et al., 2015). Para evitar este efecto, se ha recurrido a la bioingeniería para generar variantes menos inmunogénicas, lográndose obtener este efecto sin llegar a perder su capacidad lítica en un modelo murino de endocarditis por MRSA (H. Zhao et al., 2020). Del mismo modo, se ha encontrado que la variante de lisostafina F12 muestra un efecto sinérgico con siete antibióticos beta lactámicos, en especial con cefoperazona y cefazolina, lo que logra resensibilizar *in vivo* a las cepas MRSA a los beta-lactámicos (Fang et al., 2021).

2.3 Terapia con RNA

El RNA es una molécula esencial para la vida, es un ácido nucleico de cadena sencilla cuyas funciones son sumamente variadas. Su estructura es similar a la del DNA, pero el monosacárido que compone su eje principal es la ribosa a la cual se unen grupos fosfato alternados y las bases nitrogenadas adenina, citosina, guanina y uracilo (Frank-Kamenetskii, 2016). Existen diferentes tipos de RNA cada uno con diferentes funciones: mRNA (RNA mensajero) es la hebra que se forma durante la transcripción; tRNA (RNA de transferencia) es el encargado de acarrear los aminoácidos que corresponden con cada codón para llevar a cabo la traducción; y el rRNA (RNA ribosomal) que es el que conforma mayoritariamente al ribosoma (Gregory, 2021). Cabe mencionar que éstos son los principales, mas no los únicos que existen y no necesariamente deben ser codificables (Lakhotia et al., 2020).

Las cadenas simples de RNA y DNA tienen la capacidad de formar híbridos con cadenas de oligonucleótidos complementarias gracias a la interacción entre pares de bases por puentes de hidrógeno: adenina con timina (o uracilo en el caso de RNA) y citosina con guanina (Cheung, 2013; Guttman, 2022). Basándose en este principio, una potencial herramienta para evadir la resistencia antimicrobiana es la llamada *antisense therapy* o terapia antisentido, cuyo objetivo es silenciar la resistencia a los antibióticos a través de la creación de oligonucleótidos específicos que hibridan con el mRNA evitando que se expresen los genes responsables de la resistencia, por ejemplo, las β -lactamasas (Kauss et al., 2020). Del mismo modo, este tipo de terapias pueden ser utilizadas como adyuvante para que los antibióticos no pierdan su efectividad (Jani et al., 2021).

Las terapias antisentido son diversas y utilizan estrategias diferentes para lograr su objetivo. En resumen, los mecanismos de acción de los oligonucleótidos antisentido son: impedimento estérico que evita que el mRNA madure, degradación del mRNA a través de RNAsas P y H; inhibición de la traducción; y el silenciamiento a través de los siRNAs y miRNAs (Shah, 2019). Al respecto, la hibridación por sí misma es una estrategia en la que las cadenas de oligonucleótidos impiden que el mRNA sea

leído al evitar que se una al ribosoma inhibiendo la traducción (Jani et al., 2021). Asimismo, debido al impedimento estérico, puede evitar que el proceso de *splicing*, que es un procesamiento esencial de maduración del mRNA para eliminar los intrones y unir los exones (Lebleu, 2021). Otra de las estrategias involucra el diseño de una cadena de RNA con estructura similar a los tRNAs que se le conoce como EGS (siglas del inglés *External Guide Sequence*) y que, a su vez, son complementarios a la cadena de mRNA producto del gen que se desea silenciar. Al ser complementaria, se une al mRNA blanco y debido a su estructura, recluta a la RNAsa P, enzima encargada de cortar al precursor de los tRNAs para que éstos lleguen a su forma madura. Esto permite que la enzima corte al mRNA unido al oligonucleótido y no se llegue a expresar, aumentando así la susceptibilidad al antimicrobiano (Jani et al., 2018). De forma similar, se han desarrollado oligodesoxinucleótidos que hibridan con el mRNA blanco pero que reclutan a la RNAsa H en lugar de la RNAsa P. La RNAsa H tiene una actividad endonucleolítica cuando existen cadenas híbridas de DNA y RNA o cadenas dobles de RNA. De esta forma, se evita la expresión del gen de resistencia a antibióticos al cortar el mRNA blanco (Hegarty & Stewart, 2018).

Como ya se ha mencionado, existen muchos tipos de RNA y dos ellos son el siRNA (siglas en inglés *short-interfering RNA*) y el miRNA (siglas en inglés *microRNA*). Los siRNA se caracterizan por ser pequeños (20-25 nucleótidos), no codificantes y de doble cadena que activa un proceso de regulación de la expresión de genes llamado RNAi (siglas en inglés *RNA interference*), o bien, silenciamiento post-transcripcional (Liang & Zhang, 2011). Mientras que los miRNA son más pequeños (tamaño es menor a 20 nucleótidos), son de cadena sencilla y ayudan en los procesos de regulación post-transcripcional. (Bajan & Hutvagner, 2020). Ambos tipos de RNA se pueden diseñar para unirse a secuencias complementarias específicas y detonar los mecanismos de silenciamiento como lo son la degradación del mRNA y la represión de la traducción a través de la terminación prematura. Por ejemplo, el miRNA provoca que el ribosoma se desacople al mRNA y no termine de traducirlo (Gu & Kay, 2010; Rahbarnia et al., 2019). Cabe mencionar que la FDA ya ha aprobado el uso de algunos oligonucleótidos antisentido pero el único que está destinado para una enfermedad infecciosa es el medicamento conocido como

Fomivirsen, que está indicado para pacientes con retinitis por citomegalovirus (Lebleu, 2021). Su mecanismo de acción es a través de la hibridación con el mRNA y su degradación por RNAsa H. El Fomivirsen bloquea la expresión de la región temprana inmediata mayor 2 (IE2 por sus siglas en inglés *Immediate Early Region 2*) al hibridarse con su mRNA blanco. Esto provoca que la concentración de las proteínas que son codificadas en esa región disminuya, afectando significativamente la replicación del virus (Adamson & Nevels, 2020).

Uno de los principales retos que enfrenta este tipo de terapias es la internalización de los oligonucleótidos ya que son susceptibles a la degradación por endo- y exonucleasas. Por ello, se ha intentado utilizar vehículos como nanopartículas de oro, nanopartículas lipídicas y péptidos que penetran en la célula (GonzálezParedes et al., 2019). De igual forma, el éxito de esta terapia depende de que los patógenos no desarrollen resistencia a este método. Las mutaciones en las secuencias de mRNA o en los transportadores que permiten la entrada de los oligonucleótidos, forzaría a diseñar nuevas secuencias antisentido e idear otras formas de introducirlo al patógeno (Kotil & Jakobsson, 2019).

2.4 Análogos de receptores y ligandos

Esta tecnología se basa en el concepto de que los patógenos requieren de la interacción entre sus estructuras o moléculas y las del hospedero, por ello, se intenta bloquear esta interacción utilizando moléculas que compitan con los sustratos de ciertas enzimas (Jiang et al., 2020). A continuación, se describirán algunas terapias basadas en esta tecnología como lo son las moléculas antiadhesivas y las moléculas anti *quorum sensing*.

2.4.1 Moléculas antiadhesivas

La adhesión microbiana es una característica importante para la formación de comunidades (incluidas las biopelículas), para la colonización e infección. Para ello requieren adhesinas que interactúan con la superficie del hospedero (Jeffery, 2018).

Las adhesinas se clasifican por su naturaleza en dos grandes grupos: proteicas, que a su vez incluyen a las adhesinas fimbriales y no fimbriales; y adhesinas polisacáridas (Solanki et al., 2018). Las adhesinas fimbriales, fimbrias o pili son estructuras filamentosas, no flagelares, proteicas, poliméricas que se extienden desde el citoplasma de la bacteria hacia el exterior. Las subunidades que lo conforman son las pilinas, cada una de ellas es una proteína globular que, al ensamblarse, forman una especie de tubo que conforma al pili. En la punta de esta estructura, la subunidad proteínica posee el dominio de unión al receptor (Chatterjee et al., 2021). Existen diferentes tipos de pili y, por ende, cumplen con diferentes funciones desde la adhesión hasta la secreción de DNA y proteínas (Lukaszczyk et al., 2019). El curli es un tipo de adhesina fimbrial compuesta por la polimerización de las proteínas CsgA y CsgB; se encuentra comúnmente en cepas de *Salmonella spp.* y *E. coli* y se une a las proteínas de la matriz extracelular humana como la fibronectina y laminina; además de que forma parte importante en la formación de la biopelícula (Yan et al., 2020). Por otro lado, las adhesinas no fimbriales están formadas por una única proteína con múltiples dominios, o bien, son oligómeros de múltiples proteínas como Afa/Dr, F1, Saf y Caf1 (Chatterjee et al., 2021).

Dada la importancia de la adherencia bacteriana al hospedero en el proceso de infección, se han ideado estrategias para inhibirla utilizando moléculas antiadhesivas como análogos de las adhesinas y de sus receptores (Sun & Wu, 2017). Por ejemplo, se ha comprobado que los arándanos poseen un efecto antiadhesivo y se teoriza que puede ser debido a que es rico en polifenoles, particularmente en antocianinas, proantocianinas, flavonoles, ácidos fenólicos y benzoatos los cuales pueden actuar como análogos de los receptores del hospedero, inhibiendo de forma competitiva la adhesión de *E. coli* en las células epiteliales del tracto urinario al unirse a las adhesinas del patógeno (Barbosa et al., 2021; González de Llano et al., 2019; Sihra et al., 2018). Otro de los mecanismos por los cuales los compuestos de los arándanos pueden evitar la adhesión a las células del hospedero es la disminución de la producción de los factores de virulencia a través de la regulación genética, tal como lo hacen los dos flavonoles más abundantes en los arándanos, la miricetina y la quercetina (Li et al., 2022). Asimismo, se ha identificado que las lectinas de plantas y la mucina y difenil

manósidos de la leche materna humana, actúan como análogos de las adhesinas (Kharseeva et al., 2020; Sun & Wu, 2017).

Otra otro tipo de inhibición competitiva de la unión de la bacteria al hospedero son las nanopartículas recubiertas por membranas del microorganismo. Esta estrategia no requiere de identificar de manera individual qué adhesinas utiliza el patógeno (Y. Zhang et al., 2019). De igual forma, las nanopartículas metálicas evitan la adhesión cuando están recubriendo alguna superficie, además, interactúan con la membrana y la pared celular bacteriana haciéndola más permeable, lo que tiene un efecto sinérgico con los antibióticos (Hayat et al., 2018).

En cambio, los pilicidas son péptidos sintéticos que imitan la estructura de las proteínas que conforman al pili e interfieren con la síntesis y armado de esta estructura, ya que obstruyen el sitio de unión las chaperonas haciendo imposible la polimerización del pili (Asadi et al., 2019; Werneburg Glenn et al., 2018; Zalewska-Piątek & Piątek, 2019). Los pilicidas son moléculas sintéticas pequeñas, derivadas de un biciclo-2-piridona cuyo blanco son las chaperonas periplásmicas Fim y PapD, encargadas de acomodar a las pilinas en el proceso de ensamble del pili tipo I, expresado en la familia *Enterobacteriaceae* (Di Martino, 2018; Sharma et al., 2021). Una estrategia similar utilizan los curlicidas ya que inhiben la polimerización de la subunidad CsgA, lo que evita que el curli se ancle a la célula y su formación (Qvortrup et al., 2019). Los compuestos curlicidas son también derivados de la 2-piridona, por lo que es de esperarse que varios compuestos tengan actividad tanto pilicida como curlicida (Van Gerven et al., 2018).

Otra de las estrategias que se han utilizado para evitar la adhesión de las bacterias al hospedero es la vacunación. Al inducir la generación de anticuerpos específicos cuyo blanco sean las adhesinas del microorganismo, se previene la interacción y se evita la colonización (Solanki et al., 2018). Por ejemplo, la vacunación con la adhesina FimH de *E. coli* ha sido segura y eficaz para evitar IVU en mujeres y se está en espera de la realización de ensayos clínicos de Fase 2 y 3 para proseguir con el análisis de la eficacia y seguridad de esta vacuna (Eldridge et al., 2021).

2.4.2 Moléculas anti-quorum sensing (*Quorum quenching*)

Como ya se ha mencionado, el QS es una forma de comunicación bacteriana que se da principalmente en las biopelículas u otros conjuntos microbianos. Esto funciona a través de un estímulo que lleva a la síntesis y posterior secreción de moléculas señalizadoras al espacio extracelular, llamadas autoinductores. Éstas son captadas por las células vecinas de forma que pueden regular la expresión genes de acuerdo con el estímulo recibido y a su vez, éstas reproducen el estímulo para que eventualmente llegue a todas las células que conforman el consorcio microbiano (Mukherjee & Bassler, 2019; Prescott & Decho, 2020). Asimismo, este proceso regula de forma colectiva diferentes respuestas o características de la comunidad bacteriana como la expresión de los factores de virulencia y la formación de la propia biopelícula (Striednig & Hilbi, 2022).

El proceso por el que se lleva a cabo el QS en esencia es el mismo tanto para bacterias Gram positivas como para Gram negativas, pero las moléculas señalizadoras sí difieren entre cada tipo de bacteria. Al respecto, las moléculas autoinductoras en las Gram negativas difunden fácilmente al interior o exterior de las células, mientras que para las Gram positivas se requiere de un transporte activo (Mohammed et al., 2018). Para las Gram negativas, las lactonas de N-acil homoserina (AHL del inglés N-Acyl Homoserine Lactones) son los autoinductores más estudiados. Las bacterias Gram positivas utilizan señales peptídicas y ambos tipos de bacterias utilizan el Autoinductor-2 (AI-2 del inglés Autoinductor-2) (Venkatesh Kumar et al., 2019). Este último es un anión orgánico, un diéster de borato derivado de una furanosa (PubChem Compound Summary for CID 446576, Autoinducer-2., 2022). Los péptidos autoinductores (AIP por sus siglas en inglés *Autoinductor Peptide*) de las bacterias Gram positivas son generadas a partir de un precursor llamado pro-AIP. Éste es generado a partir del sitio genético (locus) Agr, donde se encuentra codificado y que además regula la expresión de virulencia (Kaur et al., 2021). Una vez traducido, el pro-AIP sufre modificaciones post-traduccionales en 5 a 17 residuos de aminoácidos que le proveen de estabilidad para poder llegar a su forma activa. Una vez que ha generado el AIP, se transporta al espacio extracelular a través de transportadores tipo ABC. La densidad poblacional hace

que eventualmente se llegue a una concentración límite de AIP, lo que resulta en la unión de los AIP con su receptor membranal cinasa de histidina. Esto provoca la fosforilación del residuo de histidina y posteriormente se transfiere ése grupo fosfato al segundo residuo de aspartato, lo que resulta en la regulación de la expresión de los genes blanco y a su vez, el mismo gen que codifica a la sintasa que genera al pro-AIP (Jagannathan et al., 2020; Quecán et al., 2018)

Cabe recordar que la biopelícula forma parte de las estrategias de resistencia antimicrobiana; al bloquear el QS, se inhibe la formación de la biopelícula y se evita también la expresión de los factores de virulencia. Al mismo tiempo, se retrasa la aparición de la resistencia antimicrobiana debido a que existe menor presión selectiva para que se generen las cepas resistentes (X. Zhao et al., 2020). Es necesario mencionar que esta estrategia no mata a las bacterias, pero sí atenúa la virulencia y permite que sea más sencillo utilizar otras herramientas para eliminar a los patógenos (Jingjing Zhang et al., 2019).

De manera general, se le llama *quorum quenching* (QC) a las diferentes estrategias para inhibir la comunicación bacteriana (Nguyen et al., 2022). Las moléculas inhibidoras del QS se pueden clasificar en tres categorías con base en su naturaleza: enzimas que degradan a los autoinductores; compuestos de origen natural como derivados del fenol, derivados del indol, alcaloides, furanonas, lactonas, terpenos, flavonoides, compuestos organosulfurados, acetaldehídos, entre muchos otros; y análogos sintéticos de los autoinductores (Asfour, 2018; Saxena et al., 2019). Los mecanismos de acción que pueden llevar a cabo las diferentes moléculas inhibidoras del QS son los siguientes (John & Ramesh, 2020; Kalia et al., 2019):

1. Inhibición de la síntesis y/o transporte de los autoinductores: En el caso de las bacterias Gram positivas, se puede inhibir el transporte de los autoinductores al bloquear las bombas de expulsión o bien, la formación del AIP maduro al bloquear el locus *Agr* de donde es codificado (Kaur et al., 2021). Para el caso de las Gram negativas, las moléculas que utilizan este mecanismo tienen como objetivo a los precursores de la síntesis de AHL, como el acil-ACP (un complejo de la proteína portadora de acilo ACP y el

grupo acilo); o a los precursores de AI-2 como la S-adenosil-metionina, uniéndose de forma competitiva a ellos (Verma et al., 2021).

2. Degradación enzimática de autoinductores: Para las bacterias que utilizan AHL como molécula señalizadora, pueden expresar lactonasas y acilasas para inactivarla. Las lactonasas hidrolizan reversiblemente en medio ácido el enlace éster del anillo de lactona. Las acilasas hidrolizan de manera irreversible el enlace amida que une al residuo de lactona y la cadena de carbonos, dejando libre a la lactona de homoserina y a un ácido graso. Las acilasas funcionan con mayor eficiencia cuando las cadenas acilo son de más de 10 carbonos (Murugayah & Gerth, 2019). También las bacterias pueden expresar AHL-oxidorreductasas y AHL-oxidasas para oxidar a la molécula e inactivarla (Prazdnova et al., 2022).
3. Interferencia de los autoinductores con sus receptores: Al utilizar análogos de los autoinductores, ya sea con AIPs provenientes de otras cepas o con análogos sintéticos, se logra inhibir la interacción entre el autoinductor y su ligando (Contreras-Ramos & Mansell, 2021). Un ejemplo son las furanonas halogenadas y sus derivados sintéticos, moléculas agonistas de los AHLs, que impiden su unión a su ligando (Haque et al., 2018).
4. Interferencia de los promotores o represores génicos estimulados por los autoinductores: Para el caso de las Gram negativas, se utilizan compuestos que forman puentes de hidrógeno con los aminoácidos Phe 63, Tyr 75, Tyr 67, and Val 86 del regulador transcripcional SdiA (blanco de los AHLs), situación que bloquea la interacción entre ambas moléculas (EscobarMuciño et al., 2022).
5. Secuestro de los autoinductores por medio de anticuerpos y macromoléculas: Los autoinductores son moléculas muy pequeñas y por sí mismos no producen una respuesta inmunológica, sin embargo, en el laboratorio, se pueden producir anticuerpos específicos que los reconozcan y aglomeren para inactivarlos (Lu et al., 2022). De igual forma, también se pueden utilizar macromoléculas como las ciclodextrinas para este mismo fin (Munir et al., 2020).

En general, el uso de los *quorum quenchers*, o moléculas inhibidoras del QS, se ha estudiado a lo largo de los años tanto en modelos *in vitro* como *in vivo* obteniendo resultados favorables para el control de infecciones bacterianas por lo que son candidatos adecuados para el uso clínico (Sikdar & Elias, 2020). Un ejemplo es el terpeno beta-cariofileno, que se encuentra comúnmente en la albahaca, el clavo y la canela. Esta molécula inhibe el QS de *Helicobacter pylori* y, aunque comparado con el grupo control no logra la completa erradicación de la bacteria, sí genera una disminución significativa de los síntomas en los sujetos infectados (Shim et al., 2019). Al respecto, se sabe que las infecciones persistentes por *H. pylori* son principalmente debidas a la formación de la biopelícula por lo que erradicar este mecanismo de resistencia promueve la mejoría clínica de los pacientes (Challa & Neelapu, 2018; Hathroubi et al.).

De forma intrahospitalaria, las biopelículas son un gran riesgo a la salud de los pacientes, en especial para aquellos que necesitan de dispositivos médicos como catéteres o implantes, donde es más común su generación (Preda & Săndulescu, 2019). Por ello, una de las estrategias que se ha utilizado para prevenir la formación de la biopelícula en estos dispositivos médicos es su recubrimiento con moléculas inhibidoras de QS. Por ejemplo, el uso de catéteres recubiertos con acilasas y amilasas que degradan a los autoinductores, logra prevenir la formación de la biopelícula de *E. coli* y *P. aeruginosa* con gran efectividad en un modelo de conejo (Ivanova et al., 2018).

Otra estrategia para utilizar los *quorum quenchers* es la aplicación tópica de estas moléculas. Un ejemplo es la disminución de la mortalidad tras la aplicación de una lactonasa purificada producida por *Bacillus* sp. para el tratamiento de la infección subsecuente a quemaduras en un modelo de ratón. De igual forma, la mortalidad fue nula al combinar el tratamiento de la lactonasa con ciprofloxacino, además de que la lactonasa no indujo ningún tipo de inflamación ni respuesta inmunológica (Gupta et al., 2015). Estos resultados muestran el sinergismo que tiene la aplicación de antibióticos con las moléculas inhibidoras del QS, lo que hace del QC una estrategia innovadora para superar la resistencia antimicrobiana (Bzdrenga et al., 2017; Maddela et al., 2020).

2.5 Sustancias antimicrobianas de origen natural

En la naturaleza existe una enorme cantidad de compuestos que el ser humano ha sabido aprovechar para su beneficio, entre ellos se encuentran muchos de los antimicrobianos más comunes como la penicilina o la cefalosporina. Debido a esto, se han buscado otros compuestos de origen natural como alternativas a los tratamientos actuales para las infecciones microbianas. A continuación, se describirán algunos de los compuestos y otras alternativas de origen natural que se han encontrado para poder afrontar el problema de la resistencia antimicrobiana.

2.5.1 Péptidos antimicrobianos

El sistema inmune se divide en dos: innato y adaptativo. A diferencia del sistema inmune adaptativo, el sistema inmune innato es aquel que responde de forma inmediata, no posee memoria y tiene baja especificidad y diversidad por los agentes infecciosos o moléculas extrañas al hospedero. Su activación depende del reconocimiento de estructuras muy conservadas en los patógenos y posee diversos componentes como Receptores Tipo Toll (TLR del inglés *Toll-Like Receptor*), células fagocíticas (macrófagos, células dendríticas y neutrófilos), granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), las células NK, el sistema del complemento y péptidos antimicrobianos (Alberts et al., 2002; Dunkelberger & Song, 2010; Raff et al., 2002).

Los péptidos antimicrobianos (PAM) son un grupo de moléculas pequeñas de 6 hasta 100 aminoácidos que son parte importante de la respuesta inmune innata y se expresan en respuesta a la activación de los TLRs presentes en múltiples tipos de células y de tejidos (J. Wang, X. Dou, et al., 2019). Se ha descrito que estas moléculas participan como inmunomoduladores por lo que se consideran como proinflamatorias y antiinflamatorias, promoviendo los diferentes procesos inmunitarios. Por ejemplo, inducen a la diferenciación de macrófagos y leucocitos; poseen actividad antibacteriana, antimicótica, antihelmíntica y antiviral; activan y

reclutan a los leucocitos por quimiotaxis; poseen actividad citotóxica para las células tumorales; están involucrados en el proceso de la angiogénesis; inhiben a otros mediadores de la inmunidad innata como citocinas que regulan la respuesta inmune y la inflamación; promueven la cicatrización y hematopoyesis (Al-Rayahi & Sanyi, 2015; Appel & Jonsson, 2016; Divyashree et al., 2020; Sun & Shang, 2015; Wang, 2017). Debido a que existen 3425 péptidos antimicrobianos conocidos hasta la fecha (The Antimicrobial Peptide Database, 2021), se pueden clasificar de diferentes maneras. La más común es en cuatro grupos de acuerdo con su estructura secundaria: alfa, beta, alfa-beta y no-alfa-beta. El grupo alfa se caracteriza por poseer una estructura alfa-helicoidal, el grupo beta contiene al menos un par de estructuras beta-plegadas, el grupo alfa-beta contiene ambas estructuras y el grupo no-alfa-beta no contiene ni alfa-hélices ni estructuras betas plegadas (S. Gupta et al., 2018). Los PAM también se pueden catalogar dependiendo de su organismo de origen, los aminoácidos que los componen, su longitud, su mecanismo de acción o su agente infeccioso blanco (The Antimicrobial Peptide Database, 2021).

La mayoría de los PAM están cargados positivamente, lo que les permite su interacción con los componentes de los patógenos cargados negativamente. Se ha comprobado que la capacidad antimicrobiana depende de la carga neta y de la longitud del péptido, y en general, a cargas netas más positivas y péptidos más pequeños, la efectividad antimicrobiana es mayor (J. Wang, X. Dou, et al., 2019). El principal mecanismo de acción de estas moléculas radica en la atracción electrostática entre los péptidos y las moléculas membranales cargadas negativamente, lo que puede tener diferentes efectos en la membrana bacteriana que llevan a su muerte (S. Gupta et al., 2018). Por ejemplo, los péptidos pueden insertarse en la membrana lipídica y formar barriles transmembranales, lo que provoca que el contenido citoplásmico se disperse y genere lisis celular. Otro posible final para estas interacciones electroestáticas es que los péptidos se inserten en la membrana lipídica para generar poros transmembranales y/o que la membrana se despolarice. Los péptidos también pueden cubrir por completo a la célula y, en cuanto se llegue a una concentración que la célula no resiste, la membrana se desintegra. De igual forma, estas interacciones pueden hacer que se formen vesículas al torcer la membrana hacia dentro de la célula (Boparai & Sharma, 2020;

S. Gupta et al., 2018). Otros mecanismos de acción de los PAM incluyen la acción sobre blancos intracelulares que pueden inhibir la síntesis de la pared celular, impedir la división celular, inactivar componentes metabólicos esenciales para la célula, inhibir la biosíntesis de ácidos nucleicos o proteínas, evitar el correcto plegamiento de proteínas, inhibir proteasas y promover la disrupción de las biopelículas o evitar su formación (Galdiero et al., 2019;

Rončević et al., 2019). Por otra parte, los PAM no distinguen si el agente infeccioso está metabólicamente activo, qué tan activo está o si no lo está, lo cual es una gran ventaja pues amplía su alcance al destruir biopelículas y también a las micobacterias (Bento et al., 2020). En este aspecto, es importante recalcar que el estado metabólico de las bacterias sí influye en su susceptibilidad a los antibióticos. Por otra parte, se ha descrito que las biopelículas son sumamente difíciles de erradicar debido no sólo a que las bacterias se encuentran embebidas en la matriz que compone a la biopelícula, sino que también a que la actividad metabólica de las células es menor estando en ella (Stokes et al., 2019). De tal forma, los PAM puede atacar a todas las células en este ecosistema a diferencia, de los antibióticos (Otto, 2006). Por lo descrito, se entiende que la forma en que los PAM ejercen su acción, hace complejo que existan mecanismos de resistencia contra ellos, lo cual representa una ventaja en su aplicación terapéutica. Sin embargo, se ha reportado la generación de resistencia contra los PAM través de bombas de expulsión, inactivación enzimática o por acción electrostática (Corrêa et al., 2019)

Por otra parte, los PAM poseen un tiempo de vida media muy corto, por ello, para poder utilizarlos como terapia alternativa al uso de antibióticos con efectos prolongados, es necesario desarrollar análogos más estables (Lei et al., 2019). Adicionalmente, debido a su naturaleza peptídica, son vulnerables ante enzimas proteolíticas, por ello, deben idearse formas de evitar su degradación (J. Wang, J. Song, et al., 2019). Por ejemplo, una de las estrategias para poder evadir la acción de las peptidasas es proteger los extremos del péptido, esto a través de la N-acilación, C-amidación o la formación del N-piroglutamato. Otra opción es unir polietilenglicol (PEG) a dichos extremos, lo que ha mostrado proveerle de más estabilidad a la molécula y evitar la acción de las peptidasas a través del impedimento estérico (Bellotti & Remelli, 2022).

En los humanos y mamíferos hay dos clases importantes de péptidos antimicrobianos: las defensinas y las catelicidinas. Ambas clases involucran a PAM catiónicos con propiedades anfipáticas y forman parte integral del sistema inmune. Las defensinas son una familia de péptidos pequeños que se caracterizan por una estructura base de beta plegada estabilizada por tres enlaces disulfuro conservados y poseen actividad antimicrobiana contra bacterias y virus. Por su estructura se clasifican en tres grupos: alfa, beta y theta. En los humanos existen seis defensinas alfa que se dividen entre defensinas mieloides o HNPs (siglas en inglés *Human Neutrophil Peptides*), que van desde el 1 hasta el 4 y son secretadas por los neutrófilos; y defensinas entéricas o HD (siglas del inglés *Human Defensin*) y son secretadas por las células del intestino delgado, el colon y las células epiteliales del aparato genital femenino (Amerikova et al., 2019; Xu & Lu, 2020). Por otra parte, las catelicidinas poseen una estructura lineal y son almacenadas en los gránulos de los neutrófilos y los macrófagos y ejercen su actividad antimicrobiana al unirse a las estructuras extracelulares como el lipopolisacárido en bacterias Gram negativas o los ácidos teicoicos en las Gram positivas, aunque su concentración mínima inhibitoria es menor que la de las defensinas. En el humano únicamente se ha detectado a la catelicidina LL-37, a diferencia de otras especies animales en donde se han encontrado múltiples moléculas miembros de esta familia (Fazly Bazzaz et al., 2021).

Por su mecanismo de acción, las defensinas y catelicidinas son candidatos para terapias antimicrobianas y antivirales. Al respecto, se ha propuesto el uso de inductores epigenéticos que promueven la producción de defensinas y catelicidinas, tal como el compuesto entinostat que es un inhibidor de la histona desacetilasa. Para comprender este mecanismo de acción hay que recordar las histonas son las proteínas que ayudan a que se condense el DNA de forma ordenada en los cromosomas. La acetilación y la desacetilación de las histonas son modificaciones epigenéticas que relajan y compactan la cromatina respectivamente. La transcripción del DNA sucede cuando la cromatina se encuentra relajada, es decir, cuando está acetilada. Al inhibir la desacetilación se promueve la transcripción y, en este caso, la transcripción de los genes que codifican para las defensinas y catelicidinas (Rodríguez-Carlos et al., 2021; Whitmore et al., 2022). Este tipo de

terapia aún está en investigación, pero promete ser una buena opción que no involucre antibióticos para el tratamiento de infecciones. Asimismo, en el ámbito clínico se han investigado diferentes péptidos tanto naturales como sintéticos como tratamiento para infecciones. Un buen ejemplo de esto es el péptido sintético IP-1, que ha sido probado en un modelo murino de tuberculosis pulmonar progresiva y se ha comprobado que logra eliminar la infección por *Mycobacterium tuberculosis* a través de tres mecanismos distintos: 1) reduciendo los niveles de ATP al secuestrarlo dentro de las células, 2) activando el mecanismo de autofagia, 3) induciendo de la secreción del TNF- α ; mecanismos por los cuales se le atribuye una actividad bactericida (Peláez Coyotl et al., 2020).

Cabe mencionar que la producción de los PAM no se limita solamente a los mamíferos; otras especies de animales, plantas y hongos también son capaces de producir estas moléculas (Samael Olascoaga-Del et al., 2018). Por ejemplo, la melitina es el compuesto principal en el veneno de la abeja europea (*Apis mellifera*), es de naturaleza anfipática y posee una estructura de alfa hélice; interactúa con las membranas e induce la formación de poros en concentraciones micromolares, lo que desencadena la lisis celular (Hong et al., 2019). Adicionalmente, se ha descubierto que la melitina posee una actividad antiviral bastante amplia. Se ha detectado en estudios *in vitro* que posee actividad contra el virus del herpes simple, el virus de la influenza A, el enterovirus 71 (EV-71), el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la estomatosis vesicular (que afecta a ganado, caballos y porcinos) y el virus del mosaico del tabaco (plantas) (Memariani et al., 2020). Su acción antiviral resulta de la interacción que tiene con las envolturas víricas, ya sea por la inhibición de su fusión con las membranas celulares, como es el caso del virus del herpes simple; o por interacciones electrostáticas con la bicapa fosfolipídica de la envoltura como en el caso del virus de la influenza A. Esta interacción provoca que el virus se desestabilice y se lise antes incluso de comenzar la infección (Guha et al., 2021). Un punto importante por mencionar es la citotoxicidad de la melitina u otros péptidos antimicrobianos, sin embargo, se han desarrollado métodos y estrategias para reducir esta citotoxicidad a las células de mamíferos y que únicamente se afecte a las células bacterianas y partículas virales. Por ejemplo, la administración de la melitina en liposomas o nanofibras mantienen la actividad

antimicrobiana y antiviral y reducen su efecto citotóxico para las células de mamíferos (Memariani et al., 2020; Yan et al., 2021). Del mismo modo, la melitina también posee una actividad antibacteriana hasta en cepas resistentes a antibióticos al producir poros en las membranas celulares (Manniello et al., 2021). Al respecto, se ha investigado la capacidad antimicrobiana de péptidos derivados de la melitina (MDP1 y MDP2) contra *S. aureus*, *E. coli* y *P. aeruginosa* multirresistentes con resultados que indican que ambos derivados logran eliminar a las bacterias a través de daños en la membrana celular (Akbari et al., 2018). Aunque aún no se han realizado investigaciones en humanos con la melitina ni se ha logrado encontrar su concentración mínima inhibitoria, principalmente debido a su citotoxicidad, se ha propuesto usar sus derivados para investigaciones futuras en modelos *in vivo*, en especial el MDP1 por su ventana terapéutica amplia y alta estabilidad (Akbari et al., 2022).

2.5.2 Catequinas y Alicina

Las catequinas son compuestos fenólicos que se componen por dos anillos de benceno y un heterociclo de dihidropirano. Forman parte de la familia de los flavonoides y componen del 60 al 80% de los polifenoles totales presentes en el té verde (He et al., 2021). Estas moléculas tienen actividad antibacteriana ya que inhiben a los factores de virulencia, alteran la membrana plasmática y pared celular, inhiben enzimas intracelulares, generan estrés oxidativo que daña al DNA bacteriano y quelan el hierro (Renzetti et al., 2020; Sinsinwar & Vadivel, 2020). Se ha reportado que las catequinas tienen efecto antibacteriano contra *E. coli* y *Salmonella* pues incrementan las ROS intracelulares, lo que aumenta el estrés oxidativo e inhibe la producción de las proteínas membranales ompC y rpoS, cuyo efecto final es alterar su permeabilidad. Además, impide la expresión de los genes que codifican para los sistemas de secreción tipo III localizados en la Isla de patogenicidad 1, una región genética donde se encuentran los factores de virulencia. Este bloqueo evita la infección de las bacterias que dependen de este sistema para colonizar (Ma et al., 2019; Tsou et al., 2017). Asimismo, se ha encontrado que los

extractos de catequina obtenidos a partir de la cáscara de la nuez de la India poseen actividad antimicrobiana contra MRSA. De igual forma, estos extractos encapsulados en ciclodextrina dentro de un liposoma, logran inhibir los mecanismos de patogenicidad del MRSA y, a dosis inferiores a la concentración mínima inhibitoria, podrían evitar el surgimiento de la resistencia a los antimicrobianos (Sinsinwar & Vadivel, 2020)

En el ámbito clínico, las catequinas ya han sido estudiadas como posibles aliados para tratar las infecciones usándose en conjunto con otros antimicrobianos. Por ejemplo, en el 2019 se realizó un estudio clínico para comprobar la eficacia de las catequinas usadas en conjunto con trimetoprima y sulfametoxazol para tratar la cistitis, una IVU común y recurrente en mujeres causada por *E. coli*. El estudio consistió en administrar a mujeres con cistitis sin complicaciones cápsulas con té verde o almidón en conjunto con su tratamiento con los antimicrobianos. Gracias a esto se pudo observar que el té verde tuvo un efecto sinérgico con los antibióticos, observación que ya había sido señalada *in vitro* pero no *in vivo* (Kheirabadi et al., 2019). Asimismo, las catequinas han demostrado tener estos efectos sinérgicos con reuterina como tratamiento contra *Streptococcus mutans* ya que juntos logran reducir la biomasa de la biopelícula, la producción del glucano insoluble en agua y la expresión de los genes de virulencia de la cepa (G. Zhang et al., 2021). De igual forma, al ser administradas con imipenem, tetraciclina y eritromicina, las catequinas demostraron un efecto sinérgico contra *E. coli*, efecto similar observado contra *S. aureus* al ser utilizadas junto con norfloxacin y gentamicina.

Por otra parte, las catequinas administradas con eritromicina, mostraron un efecto antagonista contra *P. aeruginosa* (Gomes et al., 2018).

Otro compuesto con actividad antimicrobiana es la alicina o tiosulfonato de dialilo. Esta es un compuesto orgánico sulfurado, volátil presente en el ajo y otros miembros de la familia Allium, como la cebolla. Se le atribuyen múltiples utilidades en el ámbito de la salud y entre ellos está el efecto antimicrobiano, antiparasítico y antimicótico, entre otros (Catanzaro et al., 2022; Mocayar Marón et al., 2020; Salehi et al., 2019). Además, se ha encontrado que posee actividad antiinflamatoria al disminuir la expresión del TNF-alfa y el NF-kB (Guillamón, 2018). A pesar de que ha sido

ampliamente estudiado, aún no se sabe con certeza cuál es el mecanismo de acción que posee la alicina para ejercer su efecto antimicrobiano, pero se sabe que bloquea la síntesis de la acetil coenzima A (acetil CoA) e inicia la oxidación del glutatión, por lo que sus niveles intracelulares disminuyen y, aunado a que la alicina actúa como antioxidante al interactuar con los radicales libres, disminuye el estrés oxidativo y se genera un cambio en el potencial redox de la célula. Lo anterior afecta a la membrana celular provocando su ruptura y con ello la muerte celular (Salehi et al., 2019). Esta actividad antimicrobiana aunada a una actividad anti-biopelícula se ha observado contra *Candida albicans* y *S. aureus*. La alicina es hidrofóbica lo que le permite penetrar al exopolisacárido de la biopelícula e interactuar con los componentes celulares (Zainal et al., 2021). La alicina también ha demostrado ser un tratamiento efectivo contra las úlceras estomacales y el dolor debidas a *H. pylori* si se administra en tabletas de 10 mg/día (Sharifi-Rad et al., 2019).

A pesar de ser un compuesto sumamente benéfico para la salud, la alicina se descompone rápidamente en compuestos que no poseen su actividad antimicrobiana, por lo que para su uso de forma terapéutica se requieren idear formas farmacéuticas que le permitan tener mayor estabilidad y biodisponibilidad para mantener su efecto terapéutico (Lawson & Hunsaker, 2018). Por ejemplo, se ha utilizado hidroxapatita, el mineral que forma parte importante de la formación ósea, como vehículo para la alicina. Esta estrategia ha mostrado resultados favorables al demostrar su actividad antibacterial contra *S. aureus* (Bose et al., 2022). Asimismo, se han probado que un gel de emulsión hecho a partir de goma arábica ha logrado proteger la alicina de la degradación (Ma et al., 2022).

2.5.3 Biopolímeros: aceites esenciales, biosurfactantes y otros compuestos de origen natural

Los polímeros son moléculas que están compuestas por unidades monoméricas que se repiten unidas a través de enlaces covalentes. Aquellos que son sintetizados por plantas, animales o microorganismos son llamados biopolímeros e incluyen a los polisacáridos, péptidos y proteínas, poliésteres, polifenoles y lípidos (Sivakanthan

et al., 2020). Dentro de esta última categoría se encuentran los aceites esenciales, que son líquidos aromáticos y volátiles extraídos de las plantas. Estos biopolímeros se componen de una mezcla compleja de metabolitos secundarios como terpenos, compuestos fenólicos, alcohol, entre otros y varía dependiendo de la planta de la cual se haya extraído (Falleh et al., 2020). El uso de aceites esenciales en la clínica abarca desde la aromaterapia como tratamiento para el dolor tanto agudo como crónico, la ansiedad, el insomnio, las convulsiones, el vómito y como tratamiento auxiliar antitumoral para pacientes con cáncer (Pavithra et al., 2019; Rhind, 2019; Wang & Heinbockel, 2018). Asimismo, se ha encontrado que los aceites esenciales también poseen actividad antibacteriana, antiviral y antimicótica, por lo que son un excelente candidato como alternativa terapéutica al uso de antimicrobianos y antivirales. Por ejemplo, se ha demostrado que los aceites esenciales ricos en terpenos y terpenoides, como lo son los extractos de orégano, tomillo y limón, poseen actividad antimicrobiana para MRSA o cepas resistentes de *P. aeruginosa* (Man et al., 2019). En el caso del orégano, se ha encontrado que el compuesto que se encuentra en mayor proporción en su aceite esencial es el carvacrol [2-metil-5-(1-metiletil) fenol], que es un fenol monoterpénico que con actividad antiinflamatoria y antimicrobiana. Este compuesto logra permear las membranas celulares y cambiar su polaridad; inhibe el metabolismo respiratorio y forma quimeras con el DNA, efecto que ha llevado a la reducción de la producción de la leucocidina de Pantón-Valentine, exotoxina producida por *S. aureus* (Hao et al., 2021). El timol es un isómero del carvacrol y es el compuesto más abundante en el aceite esencial del tomillo posee el mismo mecanismo de acción antibacteriano que el carvacrol y se ha comprobado que poseen un efecto aditivo o sinérgico con los antibióticos convencionales (Kachur & Suntres, 2020). Otro par de compuestos presentes en los aceites esenciales que actúan en conjunto con los antibióticos son el eugenol y el citral, compuestos que inhiben a la beta lactamasa y que además poseen una actividad antifúngica (Ju et al., 2022). El eugenol es el compuesto más abundante en los extractos de clavo, que tiene un efecto antimicrobiano contra las cepas de *K. pneumoniae* resistentes a los carbapenémicos al interrumpir la estructura de su membrana e inhibir la formación de la biopelícula (Qian et al., 2020).

Los exopolisacáridos son otro ejemplo de biopolímeros con una actividad antimicrobiana. Un ejemplo es el Lasiosan que es producido por el hongo *Lasiodiplodia* sp. que ha sido estructuralmente caracterizado como un glucomanano que posee actividad anti-biopelícula y antioxidante (Kumar et al., 2018). De igual forma, se ha descubierto que el exopolisacárido de las bacterias ácido-lácticas presentes en la leche materna humana poseen actividad antibacteriana in vitro contra *Salmonella* entérica serotipo *Typhimurium* así como *E. coli* (Abdalla et al., 2021). El mecanismo de acción propuesto para el exopolisacárido de las bacterias ácido lácticas consiste en que sus blancos son la pared celular, la membrana plasmática y el material genético, lo que impide la división celular bacteriana (Moradi et al., 2021). Cabe mencionar que, de los compuestos de origen natural que presentan actividad antimicrobiana, la mayoría pertenecen al grupo de los terpenos, seguido por los polifenoles donde también se incluyen los flavonoides que son ya reconocidos como compuestos que inhiben el QS, así como la estabilidad de las biopelículas. Por ejemplo, la huacatay es una planta nativa de las regiones de Argentina y el Perú que es ampliamente utilizada como tratamiento de varias enfermedades infecciosas gracias a la presencia de la quercetagina, una hidroxiflavona con actividad antimicrobiana (Górniak et al., 2019; Shahzadi & Shah, 2015). Se sabe que, tanto terpenos como polifenoles, ejercen su actividad antimicrobiana a través de mecanismos de acción muy similares que se basan principalmente en la disrupción de la membrana plasmática (Álvarez-Martínez et al., 2021).

Por otro lado, los biosurfactantes son metabolitos secundarios anfipáticos producidos por microorganismos y que reducen la tensión superficial. En esta categoría se incluyen a: los lipopéptidos que tienen cadenas peptídicas que poseen subunidades lipídicas; a los ramnolípidos, glucolípidos que tienen una cadena hidrofóbica que posee una o dos subunidades de ramnosa y que son producidos por *Pseudomonas* sp., y los complejos de polisacáridos con proteínas (Jauregi & Kourmentza, 2019). En general, el mecanismo antibacteriano de los biosurfactantes se basa en la disrupción de la membrana o producción de poros en la misma, pero depende de su naturaleza. Por ejemplo, un lipopéptido puede causar agregados micelares o poros en la membrana y los ramnolípidos pueden disminuir la cantidad

de lipopolisacáridos en la membrana, lo que incrementa la hidrofobicidad de la célula y alteraciones en la estabilidad de la membrana (Najarzadeh et al., 2019; S. Zhang et al., 2021). Al respecto, se ha observado que *in vitro*, *Bacillus circulans* y *Bacillus subtilis* producen un lipopéptido con efecto antibacteriano contra *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterococcus faecalis* y *S. aureus* multirresistentes (Malakar & Deka, 2021). Otro lipopéptido con actividad antibacteriana es la daptomicina, conformada por 13 aminoácidos de los cuales 10 están acomodados de forma cíclica. Es utilizada para tratar infecciones por MRSA y otras bacterias Gram positivas. Fue aprobada para su uso en el 2003 por la FDA y se utiliza generalmente como último recurso tal como la vancomicina y linezolid. este lipopéptido depende del calcio para poder unirse a las membranas bacterianas y para producir poros que inducen la muerte celular (Gray & Wenzel, 2020; Samura Masaru, 2022).

La bacteria Gram positiva *Bacillus subtilis* es esporulada y produce metabolitos secundarios que en su mayoría son lipopéptidos cíclicos surfactantes. Estas moléculas se agrupan en las familias de surfactinas, iturinas y fengicinas (Kaspar et al., 2019). Al respecto, se ha reportado que el biosurfactante producido por la cepa C19 inhibe el crecimiento de *Candida albicans* (Yuliani et al., 2018). Del mismo modo, se ha comprobado que la surfactina posee una actividad antiviral no tóxica *in vitro* contra el virus de la diarrea epidémica porcina y el virus de la gastroenteritis transmisible. En experimentos en porcinos una administración oral de la surfactina evita la infección ya que el biosurfactante inhibe la fusión de la membrana viral con las células del huésped (L. Yuan et al., 2018).

2.6 Degradación dirigida de proteínas (BID: BacPROTAC-induced degradation)

Las proteínas son moléculas que cumplen con diversas funciones tanto dentro como fuera de las células, desde ayudar a proveer de estructura, hasta la realización de reacciones complejas para el metabolismo celular. Dado que las células constantemente producen proteínas, es común que existan errores al momento de la traducción. Por ello, las células eucariotas tienen un sistema para eliminar a las proteínas que llegaran a ser defectuosas ya sea por su estructura, su plegamiento

o su función. Uno de estos sistemas es el de la ubiquitinaproteosoma, que se encarga de eliminar proteínas mutadas, desnaturalizadas o posiblemente peligrosas para la célula para poder reutilizar los aminoácidos al incorporarlos en proteínas funcionales (Lata et al., 2018; Schapira et al., 2019; T. Yuan et al., 2018). El sistema PROTAC (siglas en inglés de *Proteolysis Targeting Chimeras*) utiliza este sistema a su favor, identificando proteínas en específico para que la propia célula se deshaga de ellas. Este ha sido un avance importante en la medicina molecular pues se espera que pueda utilizarse como tratamiento para el cáncer hasta enfermedades neuronales (Zou et al., 2019). Este sistema se compone de tres subunidades: una que identifica y se adhiere a la proteína de interés, otra que sirve para unir las dos subunidades funcionales y otra que recluta y activa la maquinaria de degradación que comúnmente es ubiquitina-proteosoma (Paiva & Crews, 2019). La degradación de proteínas por medio de esta vía comienza cuando la enzima activadora de ubiquitina (E1) forma un enlace tioéster con la ubiquitina, enlace que le cuesta energía obtenida a partir de la hidrólisis del ATP. Posteriormente, la ubiquitina es transferida de la E1 a la enzima conjugadora de la ubiquitina (E2) también usando un enlace tioéster. Finalmente, la ubiquitina se une de forma covalente a los residuos de lisina de la proteína que se va a degradar. Esta última reacción es catalizada por la enzima ubiquitina ligasa o E3, que es la que reconoce a dicha proteína y la mantiene cerca de la maquinaria de ubiquitinación. Este proceso se repite varias veces hasta que la proteína tiene una cadena de poliubiquitinas que sirven como señalizadoras para el proteosoma, que es un complejo proteico que quita la cadena de ubiquitinas y degrada a la proteína para que esos aminoácidos puedan ser reutilizados para crear otras proteínas (Fhu & Ali, 2021; I. Gupta et al., 2018; Schapira et al., 2019).

La propuesta de la degradación dirigida de proteínas por el sistema PROTAC es prometedora, sin embargo, está limitada a su uso con células eucariontes, por lo que se requiere adaptarla para utilizarla en microorganismos. Por ello, se ha diseñado un sistema nuevo basándose en el sistema PROTAC pero que sí puede ser utilizado en bacterias. El sistema BacPROTAC es el resultado del diseño de una molécula bifuncional que se une tanto a la proteína de interés como al sistema de degradación ClpC/ClpP proteasa, que reconoce argininas fosforiladas como señal

de degradación (Morreale et al., 2022). Este sistema se compone de la proteasa ClpP, que es responsable de aproximadamente el 80% de la degradación proteica celular en las bacterias, y de la chaperona o subunidad adaptadora ClpC, que reconoce a la proteína que será degradada y que posteriormente se une a la proteasa para que juntas ejerzan su acción de degradación (Kress et al., 2009; Moreno-Cinos et al., 2019). Lo que hace BacPROTAC es que identifica a la proteína de interés, se une a ella y posteriormente se une a la subunidad ClpC propia del sistema de degradación de la bacteria; esta subunidad desdobla a la proteína de interés iniciando el proceso de degradación. Lo anterior es gracias a que BacPROTAC posee un residuo de arginina fosforilada que activa al sistema y permite degradar la proteína de interés (Morreale et al., 2022; Paiva, 2022).

Aunque los experimentos sobre actividad antimicrobiana que se han llevado a cabo con BacPROTAC han sido, en su mayoría, *in vitro*, se ha detectado que sin las argininas fosforiladas de la molécula son inestables *in vivo*. Para resolver este inconveniente, se ha probado reemplazarlas con la ciclomarina A (Cym-A), un péptido antimicrobiano que también se une al ClpC. Este cambio mostró resultados favorables, lo que sugiere que el sistema sí podría ser viable para usarse para degradar proteínas endógenas bacterianas con el fin de evitar el surgimiento de la resistencia antimicrobiana o bien, como el inicio de una nueva clase de antimicrobianos (Burslem, 2022).

2.7 Ticagrelor

El ticagrelor es una triazolopirimidina análoga de la adenosina y es un fármaco antiplaquetario utilizado principalmente como tratamiento para enfermedades cardíacas pero que también posee actividad antimicrobiana *in vivo* contra cepas de microorganismos Gram positivos resistentes a los antibióticos (Kelemen et al., 2019). Esto se descubrió gracias a que los pacientes que tomaban ticagrelor como tratamiento antiplaquetario mostraron tener menor riesgo de endocarditis infecciosa causada por bacterias Gram positivas (Lancellotti et al., 2019). Asimismo, este análogo de nucleósido ha mostrado poseer actividad antibacteriana contra

Clostridioides difficile, una bacteria esporulada Gram positiva cuya infección afecta al sistema digestivo provocando diarreas severas y colitis pseudomembranosa. Se ha teorizado que el mecanismo de acción del ticagrelor involucra la lisis de la membrana bacteriana, pues también ha probado ser efectivo contra la formación de la biopelícula y la germinación de esporas (Phanchana et al., 2020). De igual forma ha probado ser efectivo contra MRSA y cepas de enterococos resistentes a la vancomicina. Asimismo, bloquea el daño de la toxina alfa de *S. aureus* hacia las plaquetas, evitando trombocitopenia y permitiendo la eliminación del patógeno por el sistema inmune. Del mismo modo, se ha comprobado que en una terapia combinada, el ticagrelor incrementa la actividad bactericida de la rifampicina, ciprofloxacino y vancomicina *in vitro* contra *C. difficile* (Lagadinou et al., 2020). Un aspecto intrigante es que el ticagrelor presenta menor actividad antimicrobiana *in vitro* que *in vivo*; en teoría, esto puede deberse a que, al preservar las plaquetas, el ticagrelor promueve la secreción de péptidos antimicrobianos por parte de estas células (Jacques et al., 2022; Ulloa et al., 2021).

2.8 Estatinas como antimicrobianos

El colesterol es una molécula lipídica esencial para las membranas celulares eucarióticas, pues les provee de estabilidad y fluidez (Mouritsen & Zuckermann, 2004). El colesterol en el cuerpo humano se sintetiza en el retículo endoplásmico de los hepatocitos a partir de la acetil coenzima A (acetil-CoA) a través de la vía del mevalonato, la cual también produce otras biomoléculas como los isoprenoides, también llamados terpenos (Guerra et al., 2021). Estas moléculas son toda una familia de compuestos orgánicos derivados del isopreno que poseen múltiples funciones en el organismo, desde aspectos estructurales de la membrana celular, precursores hormonales hasta vitaminas y lipoproteínas que son necesarias para el organismo (Göbel et al., 2020). Asimismo, algunas de estas moléculas son parte importante de la señalización celular a través de la prenilación, que es una modificación post-traducciona de las proteínas en donde se le adiciona isoprenoide (Reddy et al., 2020; Rivera Pérez, 2018).

Por otro lado, las estatinas son compuestos utilizados comúnmente para disminuir las concentraciones de colesterol en la sangre pues evitan su biosíntesis y la de los isoprenoides al inhibir a la enzima HMG-CoA reductasa que forma parte de la ruta del mevalonato (Toth & Banach, 2019). También han demostrado ser sumamente efectivas para reducir el riesgo de accidentes cardiovasculares debido a su efecto antiinflamatorio, antioxidante, antitrombótico e inmunomodulador (Brown et al., 2021). Debido a esto, se ha identificado que las estatinas pueden ser candidatos viables para utilizarse como tratamientos antimicrobianos, antivirales o patógenos intracelulares (Parihar et al., 2019). Al respecto, su actividad antimicrobiana se ha observado al utilizarse como tratamiento auxiliar contra la tuberculosis, enfermedad provocada por *Mycobacterium tuberculosis* y que es una de las 10 causas de muerte más comunes en el mundo (Tahir et al., 2020). Esta bacteria es un patógeno intracelular que infecta a los macrófagos alveolares, células dendríticas y neutrófilos. Estas células, como mecanismo propio de la inmunidad innata, fagocitan y eliminan a los patógenos que pudieran llegar a estar en contacto con ellos. Esta respuesta está mediada por los receptores membranales como los TLRs y PRRs que reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs del inglés *Pathogen-Associated Molecular Patterns*), lo que le indica a la célula que con lo que sea que se está encontrando es extraño y debe ser destruido. Asimismo, el colesterol que forma parte de la membrana tiene un papel importante en este proceso, pues su interacción con los receptores permite la deformación membranal que da lugar a la fagocitosis (Carranza & Chavez-Galan, 2019; Khoza et al., 2022). Una vez dentro de la célula, el patógeno queda encapsulado en el fagosoma y éste se transloca y recluta a las Rab GTPasas, que son las enzimas encargadas de la maduración del fagosoma. Esto permite que el fagosoma se fusione con el lisosoma, que es una estructura que contiene enzimas líticas y que, en el pH adecuado, ejercen su acción contra los patógenos que se han internalizado, eliminándolo (Nguyen & Yates, 2021). *M. tuberculosis* sobrevive a este proceso, pues una vez dentro de la célula, secreta diferentes proteínas como PknG, PtpA, y SapM que inhiben la fusión del fagosoma con el lisosoma, evitan la acidificación del fagosoma y no permiten la maduración de este, respectivamente (Saha et al., 2020).

El papel de las estatinas como tratamiento auxiliar contra la infección de *M. tuberculosis* toma lugar al momento de la fagocitosis de la bacteria. Esto debido a que al inhibir la ruta biosintética que da lugar al colesterol, la célula disminuye la cantidad de colesterol presente en la membrana, lo que dificulta la adhesión de la bacteria a ésta y evita su fagocitosis. Asimismo, las micobacterias pueden utilizar el colesterol como fuente de carbono, por lo que al limitar su presencia en la membrana, se limita también su fuente de carbono, esencial para su supervivencia (Guerra-De-Blas et al., 2018). De esta forma, se ha comprobado que las estatinas disminuyen el riesgo de desarrollar la tuberculosis en un 40% y en los pacientes con diabetes en un 22% (Duan et al., 2020).

Por otro lado, se ha comprobado que las estatinas poseen actividad antiviral *in vitro* contra el virus de la hepatitis C, el virus del dengue, el virus de la influenza, el virus del Zika y el virus sincitial respiratorio (Españo et al., 2019). Este último es el principal responsable de las infecciones respiratorias agudas en las infancias y utiliza el colesterol membranal como ancla para el ensamblaje y liberación de las partículas virales. Asimismo, interactúa con el citoesqueleto para mover los componentes virales durante su estadía intracelular y el citoesqueleto está regulado por GTPasas de la familia Rho que dependen de la prenilación para llevar a cabo su actividad (Malhi et al., 2021).

Las estatinas también han demostrado ser efectivas como tratamiento adicional para enfermedades autoinmunes inflamatorias como lupus eritomatoso sistémico, artritis reumatoide y esclerosis múltiple. Esto debido a que procesos como la presentación de antígeno, la producción de citocinas, la adhesión de células inmunitarias y su migración son mediadas justamente por los isoprenoides cuya producción es inhibida por las estatinas (Castiglione et al., 2020).

2.9 Trasplante fecal

En el cuerpo humano, las células humanas coexisten con múltiples agentes infecciosos que han colonizado, a lo largo de la vida del hospedero, la gran mayoría de las superficies del cuerpo. Desde el tracto gastrointestinal hasta la zona vaginal y la piel, han sabido adaptarse a las condiciones fisiológicas y generar una simbiosis con las células humanas. A todo este conjunto de agentes se les conoce como microbiota y en las últimas décadas se ha descubierto que influye activamente en múltiples procesos metabólicos e inmunitarios (Guarner, 2020; Zheng et al., 2020). Cabe mencionar que también existen virus que coexisten en estos nichos aunque no son considerados *per se* como parte de la microbiota.

La microbiota intestinal ayuda a regular la homeostasis del sistema inmune desde el momento en el que nacemos: evita que se sobreactive y cause algún tipo de autoinmunidad, ayuda a que las células inmunitarias identifiquen antígenos propios de las bacterias que contribuye a la generación de inmunidad adaptativa y, entre otras múltiples funciones, forma una línea de defensa contra infecciones pues compite con las especies patogénicas para la obtención de nutrientes y secreta sustancias antimicrobianas como bacteriocinas que evitan la colonización o algunos ácidos grasos de cadena corta que promueven la diferenciación del epitelio intestinal. Cabe mencionar que, al ser un conjunto de agentes de diferentes tipos y especies, para cada persona es diferente la composición de ésta. Sin embargo, si existe un desequilibrio en esta composición, se puede dar lugar a una infección por patógenos u oportunistas (García-Montero et al., 2021; Schlechte et al., 2022).

En el ámbito de la resistencia a los antibióticos, el intestino suele ser un nicho adecuado para la colonización de las cepas resistentes a los antibióticos. Esto debido a la ingesta de antimicrobianos que pueden disminuir la población de la microbiota nativa del intestino y dar oportunidad a que los patógenos resistentes a dicho antimicrobiano colonicen (Aira et al., 2019). Al reservorio de genes de resistencia que está presente en el intestino, se le llama *resistoma* y éste puede ser residente o transitorio. El residente es el que está presente en las bacterias comensales, aquellas que ayudan a la digestión de alimentos y pertenecen a la

composición normal de la microbiota intestinal; mientras que el resistoma transitorio es el que pertenece a aquellos microorganismos que están presentes sólo por un periodo de tiempo determinado (Gargiullo et al., 2019). Cabe mencionar que estos genes pueden estar presentes en microorganismos ya sea patogénicos o no patogénicos y que la presencia de antimicrobianos puede ser un factor para la expresión de estos genes debido a la presión selectiva que ejercen (Casals-Pascual et al., 2018).

El trasplante fecal es un método por el cual se intenta cambiar directamente la microbiota intestinal de un paciente para obtener un beneficio terapéutico (J.-W. Wang et al., 2019). Esto se logra a través de la transferencia de la microbiota fecal de un donador saludable que reemplaza a la microbiota patogénica del paciente. Este método, por ejemplo, se ha utilizado como terapia para tratar infecciones recurrentes por *C. difficile* con éxito incluso mayor que el tratamiento con metronidazol (Wortelboer et al., 2019). En el caso de las infecciones provocadas por microorganismos multirresistentes, se ha utilizado el trasplante fecal para ayudar a la descolonización de estos patógenos, principalmente de bacterias del género *Enterobacteriaceae* que producen beta lactamasas, enterococos resistentes a la vancomicina o MRSA, mostrando ser efectivo incluso en pacientes con inmunocomprometidos sin efectos adversos (Manges et al., 2016). Además, en el 2019 se publicó un estudio donde se compararon los genes de resistencia encontrados en la microbiota de niños con infección por *C. difficile*, antes y después del trasplante fecal; esto reveló que después del tratamiento, los genes de resistencia a los antibióticos, en su mayoría genes que codifican para bombas de expulsión, tuvieron una disminución significativa (Hourigan et al., 2019).

2.10 Terapia fotodinámica

Esta terapia se utiliza como tratamiento contra el cáncer o diferentes patologías de la piel como rosácea, acné o psoriasis. Se basa en la generación de especies reactivas de oxígeno fotoinducidas (Pieper et al., 2022). Esto se logra a través de la administración de una molécula fotosensible (fotosensibilizador) que después de ser

irradiada con radiación electromagnética con una longitud de onda determinada, usualmente dentro del espectro visible, pasa a un estado excitado. Este estado no es estable, por lo que la molécula deberá o liberar electrones, que son aceptados por moléculas de oxígeno y así generan el anión superóxido ($O_2^{\circ-}$), el radical hidroxilo (OH^{\cdot}) y el radical hidropéroxilo (HOO^{\cdot}); o bien, transferir la energía, lo que genera un oxígeno singlete (1O_2). Los aniones creados interactúan con los componentes cercanos y forman radicales libres, mientras que el oxígeno singlete interactúa con los lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, lo que provoca la muerte celular por apoptosis o necrosis (Niculescu & Grumezescu, 2021; Pellegrino & Trovato, 2020).

Cabe mencionar que esta terapia es ideal para el tratamiento del cáncer debido a que el compuesto fotosensibilizador se acumula en concentraciones mayores en células cancerígenas. Éstas producen múltiples lipopéptidos y lipoproteínas de baja densidad que interactúan por medio de fuerzas electromagnéticas con el fotosensibilizador, lo que le proporciona selectividad a la técnica. Esto aunado a que, en general, la luz que se utiliza para activar el compuesto, debe ser irradiada de forma directa para controlar la longitud de onda que interactúa con el compuesto que de otra forma, no es tóxico para la célula (Kwiatkowski et al., 2018). Es importante mencionarlo porque el uso de esta técnica como terapia antimicrobiana depende del fotosensibilizador. Por ejemplo, Jia et al. desarrollaron una molécula fotosensible (S-PS de sus siglas en inglés *S-Porphirin Sodium*) derivada del fotosensibilizador HPPH (cuyo uso ya está aprobado por la FDA) para ser utilizada para eliminar cepas de *S. aureus* y MRSA. Después de poner en práctica esta estrategia, se comprobó que esta técnica posee un gran potencial antimicrobiano debido a que produjo una disminución significativa tanto en la población de *S. aureus* como de MRSA aún en forma de biopelícula (Jia et al., 2019)

Asimismo, se han creado nuevos fotosensibilizadores con ayuda de los nanomateriales, lo que hacen que se mejore la solubilidad en agua y sean más efectivos al ingresar a las bacterias o para generar el daño en las paredes y/o membranas celulares. La adsorción de las nanopartículas aumentan la tensión en la membrana celular, tanto de Gram positivas como Gram negativas, produciendo estrés mecánico, deformación y ruptura de la célula llevando a la muerte de la

bacteria (Linklater et al., 2020). Además, también se ha detectado que las nanopartículas generan especies reactivas de oxígeno desde su superficie o al interactuar con los organelos. De igual forma, algunas nanopartículas hechas a base de metales poseen una actividad fotocatalítica inherente, lo que incrementa la actividad antimicrobiana de la técnica (Hu et al., 2022). Tal es el caso de la plata y el dióxido de titanio, que poseen la capacidad de generar oxígeno singlete por sí mismos, o bien, del cobre que posee una citotoxicidad inherente y que además resulta más barato y sencillo de preparar en forma de nanopartícula (Niculescu & Grumezescu, 2021).

En el ámbito clínico, se han realizado múltiples investigaciones con diferentes propósitos, protocolos y fotosintetizadores, por lo que se requieren realizar más investigaciones de una forma más estandarizada para poder considerar utilizar este tipo de terapia a gran escala como una alternativa terapéutica al uso de antibióticos (Boltes Cecatto et al., 2020).

3. DISCUSIÓN

Desde su descubrimiento, los antimicrobianos y antivirales han sido de gran utilidad para la humanidad ayudando al tratamiento de enfermedades infecciosas y permitiendo así un incremento en la esperanza y de la calidad de vida de la población mundial. Con el paso del tiempo, los agentes infecciosos al enfrentarse a ambientes cada vez más hostiles, lograron evolucionar, desarrollar estrategias y generar resistencia a los tratamientos con antimicrobianos o antivirales. Dichas estrategias se pueden resumir en los siguientes grupos:

1. Mutaciones o modificaciones en las estructuras blanco de los antimicrobianos o antivirales, o en las que permiten su entrada a la célula.
2. Enzimas que degradan o inactivan al antimicrobiano o antiviral.
3. Disminución de la concentración intracelular de la molécula por medio de bombas de expulsión o transportadores.
4. Capacidad de crear biopelículas.

Las enfermedades infecciosas por sí mismas ponen en riesgo la salud de millones de personas en el mundo cada año, por lo que el incremento de agentes infecciosos que no ceden ante la acción de las terapias convencionales supone una amenaza cada vez mayor. Sin embargo, este problema no sólo concierne a la salud humana, sino también a la salud animal y de las plantas al existir agentes infecciosos que les infectan y que también han sido expuestos a compuestos antimicrobianos o antivirales con la finalidad de prevenir enfermedades.

Cabe mencionar que la resistencia antimicrobiana y antiviral es un proceso que se da de forma natural, pero se ha acelerado en las últimas décadas debido, principalmente, a la poca adherencia terapéutica, a la automedicación, a las malas prácticas médicas como proveer de antibióticos como tratamiento profiláctico cuando no es necesaria su administración (también en el ámbito veterinario y ganadero) y no realizar antibiogramas para tratar las infecciones con mayor efectividad. Es importante que los profesionales de la salud realicen acciones científicas, tecnológicas y legales al respecto, para asegurar que el problema de la

resistencia persista o incremente, situación que compromete la supervivencia y calidad de vida de muchas especies en el planeta.

A pesar de que la legislación mexicana posee una buena regulación en relación con la dispensación de antibióticos, hace falta fortalecerla y esperar que la población en general, así como las farmacias comunitarias, acaten estos reglamentos. Del mismo modo, es importante que quienes tengan la facultad para recetar medicamentos o dispensarlos, estén conscientes del riesgo que implica el uso profiláctico de los antibióticos, así como los factores que pueden llegar a generar cepas resistentes así sea de forma intrahospitalaria o comunitaria.

Sin embargo, el problema crece día con día y las personas (y animales) que se infectan de patógenos resistentes va en aumento. Es debido a esto que en los últimos años se han investigado otras opciones de tratamiento para poder combatir las infecciones causadas por los agentes infecciosos resistentes y así ampliar la gama de opciones que se tienen para su tratamiento. Esto sin dejar de lado que existen patologías preexistentes que aumentan el riesgo de padecer infecciones por agentes infecciosos resistentes. Una de ellas es la diabetes y, dado que es una enfermedad que afecta a una gran porción de la población mexicana, es de suma importancia que se den a conocer las alternativas con las que se cuentan para que los profesionales de la salud puedan estar actualizados para poder darle el mejor trato y tratamiento a sus pacientes y preservar la salud en la sociedad.

Es importante resaltar que, en el caso de alguna infección, siempre es importante conocer qué agente infeccioso es el responsable para poder dar el tratamiento adecuado y, en el caso de que exista resistencia, el uso de métodos como los antibiogramas o técnicas moleculares resultan útiles para conocer si el patógeno es multirresistente y, en consecuencia, para prescribir el tratamiento adecuado. El no realizar estas prácticas, prolonga el tiempo de infección y del tratamiento, lo que promueve la resistencia; además de que se utilizan múltiples tratamientos que aumentan costos y efectos secundarios en el paciente.

Dada esta necesidad, surge este trabajo de actualización monográfica, que, aunque no pretende ser una guía de práctica clínica, se enfoca en dar a conocer las diferentes opciones que se tienen para poder tratar las infecciones por agentes

infecciosos resistentes. Esta revisión, además, informa sobre las investigaciones más recientes que elucidan formas aún más novedosas pero que aún no se han consolidado y requieren de fondos e infraestructura para su aplicación a corto plazo en la práctica clínica.

Estas observaciones hacen relevante el análisis de los tratamientos que se han descrito en el presente trabajo, en especial porque es un comienzo para la creación de una clase nueva de antimicrobianos o antivirales, o bien, para encontrar nuevos blancos terapéuticos. Por ejemplo, el uso de bacteriófagos necesariamente requiere de la identificación del patógeno para poder seleccionar aquel o aquellos fagos necesarios para eliminar la infección. Para otros tipos de terapias, como las nanopartículas o los compuestos de origen natural, de las cuales aún no se conoce con exactitud el alcance de su efecto antimicrobiano, la investigación a realizar es de gran oportunidad en el campo y requiere de mayor atención. Asimismo, el uso de un sistema como BacPROTAC con el fin de afrontar la resistencia antimicrobiana parece una propuesta prometedora y sumamente innovadora, pues podría ser utilizado para degradar proteínas esenciales para las bacterias y para sus factores de virulencia. Sin embargo, esta tecnología, como todas las mencionadas, requiere de avances en su investigación y desarrollo tecnológico para utilizarse en el ámbito clínico como terapia.

Con la información descrita en el presente trabajo, no se pretende reemplazar de inmediato a las terapias con antimicrobianos o antivirales convencionales, pero sí promover el análisis y desarrollo tecnológico que, a futuro, pueden llegar a sustituirlas o utilizarse en conjunto. De esta forma, la información mostrada actualmente presenta una opción adicional al tratamiento convencional para que éste sea más efectivo. Asimismo, se debe prestar atención a la generación de resistencia a estas nuevas terapias e incluso diseñar mecanismos de monitoreo y detección de la resistencia a la par de la creación de una normatividad para su prescripción. Al respecto, muy pocas de las opciones aquí presentadas poseen la aprobación de las instancias regulatorias para ser utilizadas en la clínica, pero es posible que en un futuro, con más investigaciones, puedan ser aprobadas para que su uso se extienda y se mitigue el problema de la resistencia antimicrobiana lo antes posible.

4. CONCLUSIONES

Las alternativas terapéuticas al uso de antibióticos son relevantes dada la importancia de la resistencia antimicrobiana en el ámbito de la salud en el mundo hoy en día. Así como se busca la cura para enfermedades no transmisibles que aquejan a una gran porción de la población mundial, se están investigando nuevas formas de tratamiento para las enfermedades infecciosas que no involucren el uso de antimicrobianos o antivirales convencionales para poder salir del círculo vicioso que es la generación de resistencia que no solo afecta al humano sino también a otros seres vivos.

Algunas de las alternativas incluyen la eliminación dirigida de los patógenos o sus estructuras esenciales a través de fagos, enzimas u otros compuestos tóxicos; silenciar los genes de resistencia para que los agentes vuelvan a ser vulnerables a los antimicrobianos o antivirales de uso común; evitar que se generen estructuras de resistencia o que usen sus factores de virulencia; interferir en la comunicación microbiana entre célula y célula; modular al sistema inmune del hospedero; y contrarrestar las infecciones con microbiota benéfica.

Con suerte, en un futuro cercano, esta lista será más amplia y la gama de opciones de tratamiento para enfermedades infecciosas causadas por microorganismos resistentes será mayor y más accesible de lo que es el día de hoy.

REFERENCIAS

1. Abdalla, A. K., Ayyash, M. M., Olaimat, A. N., Osaili, T. M., Al-Nabulsi, A. A., Shah, N. P., & Holley, R. (2021). Exopolysaccharides as antimicrobial agents: Mechanism and spectrum of activity. *Frontiers in Microbiology*, *12*, 664395.
2. Abedon, S. T. (2016). Phage therapy dosing: The problem(s) with multiplicity of infection (MOI). *Bacteriophage*, *6*(3), e1220348. <https://doi.org/10.1080/21597081.2016.1220348>
3. Abedon, S. T. (2018). Phage therapy: Various perspectives on how to improve the art. In *Host-Pathogen Interactions* (pp. 113-127). Springer.
4. Abedon, S. T., García, P., Mullany, P., & Aminov, R. (2017). Editorial: Phage Therapy: Past, Present and Future [Editorial]. *Frontiers in Microbiology*, *8*(981). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00981>
5. Abushaheen, M. A., Muzahed, Fatani, A. J., Alosaimi, M., Mansy, W., George, M., . . . Jhugroo, P. (2020). Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Disease-a-Month*, *66*(6), 100971. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100971>
6. Adam, M., Murali, B., Glenn, N. O., & Potter, S. S. (2008). Epigenetic inheritance based evolution of antibiotic resistance in bacteria. *BMC evolutionary biology*, *8*(1), 52.
7. Adamson, C. S., & Nevels, M. M. (2020). Bright and Early: Inhibiting Human Cytomegalovirus by Targeting Major Immediate-Early Gene Expression or Protein Function. *Viruses*, *12*(1). <https://doi.org/10.3390/v12010110>
8. Adeyinka, A., Muco, E., & Pierre, L. (2020). Organophosphates.[Updated 2020 Aug 16]. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*.
9. Afshar, D., Rafiee, F., Kheirandish, M., Moghadam, S. O., & Azarsa, M. (2020). Autolysin (lytA) recombinant protein: a potential target for developing vaccines against pneumococcal infections. *Clinical and Experimental Vaccine Research*, *9*(2), 76.
10. Ahmad, S., Joseph, L., Parker, J. E., Asadzadeh, M., Kelly, S. L., Meis, J. F., & Khan, Z. (2019). ERG6 and ERG2 Are Major Targets Conferring Reduced Susceptibility to Amphotericin B in Clinical Candida glabrata Isolates in Kuwait. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *63*(2), e01900-01918. <https://doi.org/10.1128/aac.01900-18>
11. Aira, A., Fehér, C., Rubio, E., & Soriano, A. (2019). The Intestinal Microbiota as a Reservoir and a Therapeutic Target to Fight Multi-Drug-Resistant Bacteria: A Narrative Review of the Literature. *Infectious Diseases and Therapy*, *8*(4), 469-482. <https://doi.org/10.1007/s40121-019-00272-7>
12. Akash, M. S. H., Rehman, K., Fiayyaz, F., Sabir, S., & Khurshid, M. (2020). Diabetes-associated infections: development of antimicrobial resistance and possible treatment strategies. *Archives of Microbiology*, *202*(5), 953-965. <https://doi.org/10.1007/s00203-020-01818-x>
13. Akbari, R., Hakemi Vala, M., Hashemi, A., Aghazadeh, H., Sabatier, J.-M., & Pooshang Bagheri, K. (2018). Action mechanism of melittin-derived antimicrobial peptides, MDP1 and MDP2, de novo designed against multidrug resistant bacteria. *Amino Acids*, *50*(9), 1231-1243. <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2596-5>
14. Akbari, R., Hakemi Vala, M., Sabatier, J.-M., & Pooshang Bagheri, K. (2022). Fast killing kinetics, significant therapeutic index, and high stability of melittin-derived antimicrobial peptide. *Amino Acids*, *54*(9), 1275-1285. <https://doi.org/10.1007/s00726-022-03180-2>

15. Al-Rayahi, I. A., & Sanyi, R. H. (2015). The overlapping roles of antimicrobial peptides and complement in recruitment and activation of tumor-associated inflammatory cells. *Frontiers in immunology*, 6, 2.
16. Alberts, B., Johnson, A., & Lewis, J. (2002). Innate Immunity. In G. Science (Ed.), *Molecular Biology of the Cell* (4th ed.).
17. Aldred, K. J., Kerns, R. J., & Osheroff, N. (2014). Mechanism of Quinolone Action and Resistance. *Biochemistry*, 53(10), 1565-1574. <https://doi.org/10.1021/bi5000564>
18. Alkofide, H., Alhammad, A. M., Alruwaili, A., Aldemerdash, A., Almangour, T. A., Alsuwayegh, A., . . . Enani, M. (2020). Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Enterobacteriaceae: Prevalence, Treatments, and Outcomes - A Retrospective Cohort Study. *Infection and drug resistance*, 13, 4653-4662. <https://doi.org/10.2147/IDR.S283488>
19. Alseth, E. O., Pursey, E., Luján, A. M., McLeod, I., Rollie, C., & Westra, E. R. (2019). Bacterial biodiversity drives the evolution of CRISPR-based phage resistance. *Nature*, 574(7779), 549-552. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-16629>
20. Amabile-Cuevas, C. (2010). Antibiotic resistance in Mexico: a brief overview of the current status and its causes. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 4(03), 126-131.
21. Amerikova, M., Pencheva El-Tibi, I., Maslarska, V., Bozhanov, S., & Tachkov, K. (2019). Antimicrobial activity, mechanism of action, and methods for stabilisation of defensins as new therapeutic agents. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 33(1), 671-682. <https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1611385>
22. Amabile-Cuevas, C. F. (2021). Antibiotic usage and resistance in Mexico: an update after a decade of change. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 15(04), 442-449.
23. Andrade, F. F., Silva, D., Rodrigues, A., & Pina-Vaz, C. (2020). Colistin Update on Its Mechanism of Action and Resistance, Present and Future Challenges. *Microorganisms*, 8(11). <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111716>
24. Antonelli, G., & Turriziani, O. (2012). Antiviral therapy: old and current issues. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 40(2), 95-102. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.04.005>
25. Appel, S., & Jonsson, R. (2016). Cytokines, chemokines, and the innate immune system in Sjögren's syndrome. In *Sjögren's Syndrome* (pp. 229-239). Elsevier.
26. Arias-Flores, R., Rosado-Quiab, U., Vargas-Valerio, A., & Grajales-Muñiz, C. (2016). Los microorganismos causantes de infecciones nosocomiales en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 54(1), 20-24.
27. Arias-Flores, R., Rosado-Quiab, U., Vargas-Valerio, A., & Grajales-Muñiz, C. (2016). [Microorganisms responsible of nosocomial infections in the Mexican Social Security Institute]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 54(1), 20-24.
28. Arora, P., Rudnicka, L., Sar-Pomian, M., Wollina, U., Jafferany, M., Lotti, T., . . . Goldust, M. (2020). Scabies: A comprehensive review and current perspectives [<https://doi.org/10.1111/dth.13746>]. *Dermatologic Therapy*, 33(4), e13746. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/dth.13746>
29. Arzanlou, M., Chai, Wern C., & Venter, H. (2017). Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Essays in Biochemistry*, 61(1), 49-59. <https://doi.org/10.1042/EBC20160063>
30. Asadi, A., Razavi, S., Talebi, M., & Gholami, M. (2019). A review on anti-adhesion therapies of bacterial diseases. *Infection*, 47(1), 13-23. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1222-5>

31. Asfour, H. Z. (2018). Anti-Quorum Sensing Natural Compounds. *Journal of microscopy and ultrastructure*, 6(1), 1-10.
https://doi.org/10.4103/JMAU.JMAU_10_18
32. Ashour, D. S. (2019). Ivermectin: From theory to clinical application. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 54(2), 134-142.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.05.003>
33. Aslam, B., Rasool, M., Muzammil, S., Siddique, A. B., Nawaz, Z., Shafique, M., . . . Khurshid, M. (2020). Carbapenem resistance: Mechanisms and drivers of global menace. *Pathog. Bact.*
34. Atif, M., Estrada-Mondragon, A., Nguyen, B., Lynch, J. W., & Keramidas, A. (2017). Effects of glutamate and ivermectin on single glutamate-gated chloride channels of the parasitic nematode *H. contortus*. *PLOS Pathogens*, 13(10), e1006663.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006663>
35. Aurilio, C., Sansone, P., Barbarisi, M., Pota, V., Giaccari, L. G., Coppolino, F., . . . Pace, M. C. (2022). Mechanisms of Action of Carbapenem Resistance. *Antibiotics*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030421>
36. Azam, A. H., & Tanji, Y. (2019). Bacteriophage-host arm race: an update on the mechanism of phage resistance in bacteria and revenge of the phage with the perspective for phage therapy. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(5), 2121-2131. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-09629-x>
37. Bae, J. Y., Jun, K. I., Kang, C. K., Song, K.-H., Choe, P. G., Bang, J.-H., . . . Kim, N.-J. (2019). Efficacy of intranasal administration of the recombinant endolysin SAL200 in a lethal murine *Staphylococcus aureus* pneumonia model. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(4), e02009-02018.
38. Bagaglio, S., Uberti-Foppa, C., & Morsica, G. (2017). Resistance Mechanisms in Hepatitis C Virus: implications for Direct-Acting Antiviral Use. *Drugs*, 77(10), 1043-1055. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0753-x>
39. Bajan, S., & Hutvagner, G. (2020). RNA-Based Therapeutics: From Antisense Oligonucleotides to miRNAs. *Cells*, 9(1). <https://doi.org/10.3390/cells9010137>
40. Balsalobre, L., Blanco, A., & Alarcón, T. (2019). Beta-Lactams. *Antibiotic Drug Resistance*, 57-72.
41. Barbosa, P. d. P. M., Ruviano, A. R., Martins, I. M., Macedo, J. A., LaPointe, G., & Macedo, G. A. (2021). Enzyme-assisted extraction of flavanones from citrus pomace: Obtention of natural compounds with anti-virulence and anti-adhesive effect against *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhimurium*. *Food Control*, 120, 107525.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107525>
42. Bellotti, D., & Remelli, M. (2022). Lights and Shadows on the Therapeutic Use of Antimicrobial Peptides. *Molecules*, 27(14).
43. Bento, C. M., Gomes, M. S., & Silva, T. (2020). Looking beyond Typical Treatments for Atypical Mycobacteria. *Antibiotics*, 9(1), 18.
44. Bernigaud, C., & Chosidow, O. (2018). [Scabies]. *La Revue du praticien*, 68(1), 6369.
45. Bernigaud, C., Monsel, G., Delaunay, P., Do-Pham, G., Foulet, F., Botterel, F., & Chosidow, O. (2017). [Main parasitic skin disorders]. *La Revue de medecine interne*, 38(1), 17-27. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.05.022>
46. Bhatt, P., Zhou, X., Huang, Y., Zhang, W., & Chen, S. (2021). Characterization of the role of esterases in the biodegradation of organophosphate, carbamate, and pyrethroid pesticides. *Journal of Hazardous Materials*, 411, 125026.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.125026>
47. Bhattacharya, S., Esquivel, B. D., & White, T. C. (2018). Overexpression or deletion of ergosterol biosynthesis genes alters doubling time, response to stress agents, and drug susceptibility in *Saccharomyces cerevisiae*. *MBio*, 9(4), e0129101218.

48. Blasco, B., Leroy, D., & Fidock, D. A. (2017). Antimalarial drug resistance: linking *Plasmodium falciparum* parasite biology to the clinic. *Nature Medicine*, 23(8), 917-928. <https://doi.org/10.1038/nm.4381>
49. Block, M., & Blanchard, D. L. (2021). Aminoglycosides. *StatPearls [Internet]*.
50. Boltes Cecatto, R., Siqueira de Magalhães, L., Fernanda Setúbal Destro Rodrigues, M., Pavani, C., Lino-dos-Santos-Franco, A., Teixeira Gomes, M., & Fátima Teixeira Silva, D. (2020). Methylene blue mediated antimicrobial photodynamic therapy in clinical human studies: The state of the art. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 31, 101828. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101828>
51. Boparai, J. K., & Sharma, P. K. (2020). Mini Review on Antimicrobial Peptides, Sources, Mechanism and Recent Applications. *Protein and peptide letters*, 27(1), 4-16.
52. Bose, S., Bhattacharjee, A., Huynh, C., & Banerjee, D. (2022). Allicin-Loaded Hydroxyapatite: Enhanced Release, Cytocompatibility, and Antibacterial Properties for Bone Tissue Engineering Applications. *JOM*. <https://doi.org/10.1007/s11837022-05366-1>
53. Brown, A. J., Coates, H. W., & Sharpe, L. J. (2021). Chapter 10 - Cholesterol synthesis. In N. D. Ridgway & R. S. McLeod (Eds.), *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes (Seventh Edition)* (pp. 317-355). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824048-9.00005-5>
54. Burslem, G. M. (2022). BacPROTACs to basics: Targeted protein degradation in bacteria. *Cell*, 185(13), 2203-2205. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.05.026>
55. Bush, N. G., Diez-Santos, I., Abbott, L. R., & Maxwell, A. (2020). Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules*, 25(23). <https://doi.org/10.3390/molecules25235662>
56. Bzdrenga, J., Daudé, D., Rémy, B., Jacquet, P., Plener, L., Elias, M., & Chabrière, E. (2017). Biotechnological applications of quorum quenching enzymes. *ChemicoBiological Interactions*, 267, 104-115. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.05.028>
57. Campbell, S., & Soman-Faulkner, K. (2019). Antiparasitic Drugs.
58. Campos, M. C., Phelan, J., Francisco, A. F., Taylor, M. C., Lewis, M. D., Pain, A., . . . Kelly, J. M. (2017). Genome-wide mutagenesis and multi-drug resistance in American trypanosomes induced by the front-line drug benznidazole. *Scientific Reports*, 7(1), 14407. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14986-6>
59. Cao, J., Wang, M., Yu, H., She, Y., Cao, Z., Ye, J., . . . Lao, S. (2020). An Overview on the Mechanisms and Applications of Enzyme Inhibition-Based Methods for Determination of Organophosphate and Carbamate Pesticides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(28), 7298-7315. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c01962>
60. Capasso, C., & Supuran, C. T. (2019). Dihydropteroate synthase (sulfonamides) and dihydrofolate reductase inhibitors. *Bacterial resistance to antibiotics—From molecules to man*, 163-172.
61. Carey, I. M., Critchley, J. A., DeWilde, S., Harris, T., Hosking, F. J., & Cook, D. G. (2018). Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care*, 41(3), 513-521. <https://doi.org/10.2337/dc17-2131>
62. Carranza, C., & Chavez-Galan, L. (2019). Several Routes to the Same Destination: Inhibition of Phagosome-Lysosome Fusion by *Mycobacterium tuberculosis*. *The American Journal of the Medical Sciences*, 357(3), 184-194. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.12.003>

63. Carroll-Portillo, A., & Lin, C. H. (2019). Bacteriophage and the Innate Immune System: Access and Signaling. *Microorganisms*, 7(12). <https://doi.org/10.3390/microorganisms7120625>
64. Casals-Pascual, C., Vergara, A., & Vila, J. (2018). Intestinal microbiota and antibiotic resistance: Perspectives and solutions. *Human Microbiome Journal*, 9, 11-15. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.humic.2018.05.002>
65. Castanheira, M., Deshpande, L. M., Davis, A. P., Rhomberg, P. R., & Pfaller, M. A. (2017). Monitoring Antifungal Resistance in a Global Collection of Invasive Yeasts and Molds: Application of CLSI Epidemiological Cutoff Values and Whole-Genome Sequencing Analysis for Detection of Azole Resistance in genus-species id="named-content-1">Candida albicans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(10), e00906-00917. <https://doi.org/10.1128/AAC.00906-17>
66. Castañeda-Montes, F., Avitia, M., Sepúlveda-Robles, O., Cruz-Sánchez, V., Kameyama, L., Guarneros, G., & Escalante, A. (2018). Population structure of *Pseudomonas aeruginosa* through a MLST approach and antibiotic resistance profiling of a Mexican clinical collection. *Infection, Genetics and Evolution*, 65, 4354.
67. Castiglione, V., Chiriaco, M., Emdin, M., Taddei, S., & Vergaro, G. (2020). Statin therapy in COVID-19 infection. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 6(4), 258-259. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa042>
68. Catanzaro, E., Canistro, D., Pellicioni, V., Vivarelli, F., & Fimognari, C. (2022). Anticancer potential of allicin: A review. *Pharmacological Research*, 177, 106118. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106118>
69. Censo de Población y Vivienda 2020. (2020). <https://www.ineqi.org.mx/programas/ccpv/2020/#:~:text=El%20Censo%20de%20Poblaci%C3%B3n%20y,viviendas%20para%20obtener%20informaci%C3%B3n%20sobre>
70. Cerone, M., Uliassi, E., Prati, F., Ebiloma, G. U., Lemgruber, L., Bergamini, C., . . . Bolognesi, M. L. (2019). Discovery of Sustainable Drugs for Neglected Tropical Diseases: Cashew Nut Shell Liquid (CNSL)-Based Hybrids Target Mitochondrial Function and ATP Production in *Trypanosoma brucei*. *ChemMedChem*, 14(6), 621-635. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201800790>
71. Challa, S., & Neelapu, N. R. R. (2018). Quorum Sensing in *Helicobacter pylori*: Role of Biofilm and Its Implications for Antibiotic Resistance and Immune Evasion. In B. Pallaval Veera (Ed.), *Implication of Quorum Sensing System in Biofilm Formation and Virulence* (pp. 277-286). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2429-1_18
72. Chang, R. Y. K., Wallin, M., Lin, Y., Leung, S. S. Y., Wang, H., Morales, S., & Chan, H. K. (2018). Phage therapy for respiratory infections. *Adv Drug Deliv Rev*, 133, 76-86. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.08.001>
73. Chatterjee, S., Basak, A. J., Nair, A. V., Duraivelan, K., & Samanta, D. (2021). Immunoglobulin-fold containing bacterial adhesins: molecular and structural perspectives in host tissue colonization and infection. *FEMS Microbiology Letters*, 368(2), fnaa220. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnaa220>
74. Chebotar', I. V., Emelyanova, M. A., Bocharova, J. A., Mayansky, N. A., Kopantseva, E. E., & Mikhailovich, V. M. (2021). The classification of bacterial survival strategies in the presence of antimicrobials. *Microbial Pathogenesis*, 155, 104901. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104901>
75. Chen, Y., Batra, H., Dong, J., Chen, C., Rao, V. B., & Tao, P. (2019). Genetic Engineering of Bacteriophages Against Infectious Diseases. *Frontiers in microbiology*, 10, 954-954. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00954>

76. Cheng, K. J., De Lio, A. M., Lewandowska, A., Della Ripa, L., Burke, M. D., Rienstra, C. M., & Pogorelov, T. V. (2020). Sterol Interactions with Amphotericin Sponge: Dynamics Drive Affinity. *Biophysical Journal*, *118*(3), 383a.
77. Cheung, S. W. (2013). DNA Hybridization. In S. Maloy & K. Hughes (Eds.), *Brenner's Encyclopedia of Genetics (Second Edition)* (pp. 369). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.00421-6>
78. Chiu, J., Croft, C., & Ng, K. (2017). Escherichia coli O Antigen Serotype O16 Is a Restriction Factor for Bacteriophage T4 Infection. *Microbiology & Immunology*, *3*, 45-46.
79. Choi, J., Marks, J., Zhang, J., Chen, D.-H., Wang, J., Vázquez-Laslop, N., . . . Puglisi, J. D. (2020). Dynamics of the context-specific translation arrest by chloramphenicol and linezolid. *Nature Chemical Biology*, *16*(3), 310-317. <https://doi.org/10.1038/s41589-019-0423-2>
80. Chou, S., & Lurain, N. S. (2019). Antiviral Consideration for Transplantation Including Drug Resistance. In A. Safdar (Ed.), *Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases* (pp. 953-975). Springer New York. https://doi.org/10.1007/9781-4939-9034-4_54
81. Christiansen, R. H., Madsen, L., Dalsgaard, I., Castillo, D., Kalatzis, P. G., & Middelboe, M. (2016). Effect of Bacteriophages on the Growth of *Flavobacterium psychrophilum* and Development of Phage-Resistant Strains. *Microbial Ecology*, *71*(4), 845-859. <https://doi.org/10.1007/s00248-016-0737-5>
82. Ciepluch, K., Skrzyniarz, K., Barrios-Gumiel, A., Quintana, S., Sánchez-Nieves, J., de la Mata, F. J., . . . Arabski, M. (2019). Dendronized Silver Nanoparticles as Bacterial Membrane Permeabilizers and Their Interactions With *P. aeruginosa* Lipopolysaccharides, Lysozymes, and Phage-Derived Endolysins [Original Research]. *Frontiers in Microbiology*, *10*(2771). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02771>
83. Ciofu, O., Rojo-Moliner, E., Macià, M. D., & Oliver, A. (2017). Antibiotic treatment of biofilm infections. *APMIS*, *125*(4), 304-319. <https://doi.org/10.1111/apm.12673>
84. Coates, S. J., Thomas, C., Chosidow, O., Engelman, D., & Chang, A. Y. (2020). Ectoparasites: Pediculosis and tungiasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *82*(3), 551-569. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.110>
85. Cochrane, S. A., & Lohans, C. T. (2020). Breaking down the cell wall: strategies for antibiotic discovery targeting bacterial transpeptidases. *European journal of medicinal chemistry*, *194*, 112262.
86. Codjoe, F. S., & Donkor, E. S. (2018). Carbapenem Resistance: A Review. *Medical Sciences*, *6*(1). <https://doi.org/10.3390/medsci6010001>
87. Contreras-Omaña, R., Escorcia-Saucedo, A. E., & Velasco, J. A. V.-R. (2021). Prevalence and impact of antimicrobial resistance in gastrointestinal infections: A review. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*.
88. Contreras-Ramos, M., & Mansell, T. J. (2021). Leveraging quorum sensing to manipulate microbial dynamics. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, *19*, 100306. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cobme.2021.100306>
89. Corrêa, J. A. F., Evangelista, A. G., Nazareth, T. d. M., & Luciano, F. B. (2019). Fundamentals on the molecular mechanism of action of antimicrobial peptides. *Materialia*, *8*, 100494. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mtla.2019.100494>
90. Cruz-Córdova, A., Mancilla-Rojano, J., Luna-Pineda, V. M., Escalona-Venegas, G., Cázares-Domínguez, V., Ormsby, C., . . . Xicohtencatl-Cortes, J. (2020). Molecular Epidemiology, Antibiotic Resistance, and Virulence Traits of *Stenotrophomonas maltophilia* Strains Associated With an Outbreak in a Mexican Tertiary Care Hospital [Original Research]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *10*.

91. Cullin, N., Merritt, J., & Kreth, J. (2017). Beyond cell division: the ecological roles of autolysis in oral biofilm communities. *Current Oral Health Reports*, 4(1), 14-21.
92. Cunningham, A., Campbell, K., & McAuliffe, O. (2018). Bacteriophages and Rapid Detection of Bacterial Pathogens: A Novel Approach.
93. Córdova-Villalobos, J. Á., Barriguete-Meléndez, J. A., Lara-Esqueda, A., Barquera, S., Rosas-Peralta, M., Hernández-Ávila, M., . . . Aguilar-Salinas, C. A. (2008). Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Salud Pública de México*, 50, 419-427.
94. Dams, D., & Briers, Y. (2019). Enzybiotics: Enzyme-Based Antibacterials as Therapeutics. In N. Labrou (Ed.), *Therapeutic Enzymes: Function and Clinical Implications* (pp. 233-253). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-98113-7709-9_11
95. Davgasuren, B., Nyam, S., Altangerel, T., Ishdorj, O., Amarjargal, A., & Choi, J. Y. (2019). Evaluation of the trends in the incidence of infectious diseases using the syndromic surveillance system, early warning and response unit, Mongolia, from 2009 to 2017: a retrospective descriptive multi-year analytical study. *BMC Infectious Diseases*, 19(1), 705. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4362-z>
96. De la Rosa-Zamboni, D., Ochoa, S. A., Laris-González, A., Cruz-Córdova, A., Escalona-Venegas, G., Pérez-Avedaño, G., . . . Sánchez-Flores, Y. V. (2018). Everybody hands-on to avoid ESKAPE: effect of sustained hand hygiene compliance on healthcare-associated infections and multidrug resistance in a paediatric hospital. *Journal of medical microbiology*, 67(12), 1761-1771.
97. De Souza, G. M., Neto, E. R. D. S., da Silva, A. M., Iacia, M. V. M. S., Rodrigues, M. V. P., Cataneli Pereira, V., & Winkelstroter, L. K. (2019). Comparative Study Of Genetic Diversity, Virulence Genotype, Biofilm Formation And Antimicrobial Resistance Of Uropathogenic. *Infect Drug Resist*, 12, 3595-3606. <https://doi.org/10.2147/IDR.S228612>
98. de Wit, J., Totte, J. E. E., van Mierlo, M. M. F., van Veldhuizen, J., van Doorn, M. B. A., Schuren, F. H. J., . . . Pasmans, S. (2019). Endolysin treatment against *Staphylococcus aureus* in adults with atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol*, 144(860), 10-1016.
99. Deeks, E. D., & Lyseng-Williamson, K. A. (2019). Fexinidazole in human African trypanosomiasis: a profile of its use. *Drugs & Therapy Perspectives*, 35(11), 529-535. <https://doi.org/10.1007/s40267-019-00672-2>
100. Delma, F. Z., Al-Hatmi, A. M. S., Brüggemann, R. J. M., Melchers, W. J. G., de Hoog, S., Verweij, P. E., & Buil, J. B. (2021). Molecular Mechanisms of 5Fluorocytosine Resistance in Yeasts and Filamentous Fungi. *Journal of Fungi*, 7(11). <https://doi.org/10.3390/jof7110909>
101. Di Martino, P. (2018). Bacterial adherence: much more than a bond. *AIMS microbiology*, 4(3), 563-566. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.563>
102. Dion, M. B., Oechslin, F., & Moineau, S. (2020). Phage diversity, genomics and phylogeny. *Nature Reviews Microbiology*, 18(3), 125-138. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0311-5>
103. Divyashree, M., Mani, M. K., Reddy, D., Kumavath, R., Ghosh, P., Azevedo, V., & Barh, D. (2020). Clinical Applications of Antimicrobial Peptides (AMPs): where do we stand now? *Protein and peptide letters*, 27(2), 120-134.
104. Duan, H., Liu, T., Zhang, X., Yu, A., & Cao, Y. (2020). Statin use and risk of tuberculosis: a systemic review of observational studies. *International Journal of Infectious Diseases*, 93, 168-174. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.036>
105. Dunkelberger, J. R., & Song, W.-C. (2010). Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell research*, 20(1), 34.

106. Dunne, M., Rupf, B., Tala, M., Qabrati, X., Ernst, P., Shen, Y., . . . Loessner, M. J. (2019). Reprogramming Bacteriophage Host Range through StructureGuided Design of Chimeric Receptor Binding Proteins. *Cell reports*, 29(5), 13361350. e1334.
107. Eldridge, G. R., Hughey, H., Rosenberger, L., Martin, S. M., Shapiro, A. M., D'Antonio, E., . . . Starks, C. M. (2021). Safety and immunogenicity of an adjuvanted Escherichia coli adhesin vaccine in healthy women with and without histories of recurrent urinary tract infections: results from a first-in-human phase 1 study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 17(5), 1262-1270. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1834807>
108. Ensley, S. M. (2018a). Chapter 38 - Organochlorines. In R. C. Gupta (Ed.), *Veterinary Toxicology (Third Edition)* (pp. 509-513). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811410-0.00038-6>
109. Ensley, S. M. (2018b). Chapter 39 - Pyrethrins and Pyrethroids. In R. C. Gupta (Ed.), *Veterinary Toxicology (Third Edition)* (pp. 515-520). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811410-0.00039-8>
110. Ertabaklar, H., Malatyali, E., & Ertug, S. (2020). Drug Resistance in Parasitic Diseases. *Eur. J*, 26, 1-5.
111. Escobar-Muciño, E., Arenas-Hernández, M. M. P., & Luna-Guevara, M. L. (2022). Mechanisms of Inhibition of Quorum Sensing as an Alternative for the Control of E. coli and Salmonella. *Microorganisms*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/microorganisms10050884>
112. España, E., Nam, J.-H., Song, E.-J., Song, D., Lee, C.-K., & Kim, J.-K. (2019). Lipophilic statins inhibit Zika virus production in Vero cells. *Scientific Reports*, 9(1), 11461. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47956-1>
113. Estadísticas en México. (2018). In: Federación Mexicana de Diabetes.
114. Falleh, H., Ben Jemaa, M., Saada, M., & Ksouri, R. (2020). Essential oils: A promising eco-friendly food preservative. *Food Chemistry*, 330, 127268. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127268>
115. Fang, X.-F., Li, D., Tangadanchu, V. K. R., Gopala, L., Gao, W.-W., & Zhou, C.-H. (2017). Novel potentially antifungal hybrids of 5-flucytosine and fluconazole: design, synthesis and bioactive evaluation. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 27(22), 4964-4969.
116. Fang, Y., Kirsch, J. R., Li, L., Brooks, S. A., Heim, S., Tan, C., . . . Xiong, Y. Q. (2021). Deimmunized lysostaphin synergizes with small-molecule chemotherapies and resensitizes methicillin-resistant Staphylococcus aureus to β lactam antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(3), e01707-01720.
117. Fathima, B., & Archer, A. C. (2021). Bacteriophage therapy: recent developments and applications of a renaissance weapon. *Research in Microbiology*, 172(6), 103863. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.resmic.2021.103863>
118. Fazly Bazzaz, B. S., Seyedi, S., Hoseini Goki, N., & Khameneh, B. (2021). Human Antimicrobial Peptides: Spectrum, Mode of Action and Resistance Mechanisms. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 27(1), 801-816. <https://doi.org/10.1007/s10989-020-10127-2>
119. Federación, D. O. d. I. (2010). Acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos. In: Diario Oficial de la Federación México.
120. Fernandez-Prada, C., Vincent, I. M., Brotherton, M.-C., Roberts, M., Roy, G., Rivas, L., . . . Ouellette, M. (2016). Different Mutations in a P-type ATPase

- Transporter in Leishmania Parasites are Associated with Cross-resistance to Two Leading Drugs by Distinct Mechanisms. *PLoS neglected tropical diseases*, 10(12), e0005171-e0005171. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005171>
121. Fernández, L., González, S., Campelo, A. B., Martínez, B., Rodríguez, A., & García, P. (2017). Low-level predation by lytic phage philPLA-RODI promotes biofilm formation and triggers the stringent response in *Staphylococcus aureus*. *Scientific Reports*, 7(1), 40965. <https://doi.org/10.1038/srep40965>
 122. Fernández, L., Rodríguez, A., & García, P. (2018). Phage or foe: an insight into the impact of viral predation on microbial communities. *The ISME Journal*, 12(5), 1171-1179. <https://doi.org/10.1038/s41396-018-0049-5>
 123. Fhu, C. W., & Ali, A. (2021). Dysregulation of the Ubiquitin Proteasome System in Human Malignancies: A Window for Therapeutic Intervention. *Cancers*, 13(7).
 124. Fineran, P. C. (2019). Resistance is not futile: bacterial 'innate' and CRISPR-Cas 'adaptive' immune systems. *Microbiology*, 165(8), 834-841. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000802>
 125. Fischetti, V. A. (2008). Bacteriophage lysins as effective antibacterials. *Current opinion in microbiology*, 11(5), 393-400.
 126. Fischetti, V. A. (2019). Phage Lysins: Novel Alternative to Antibiotics. In A. Górski, R. Międzybrodzki, & J. Borysowski (Eds.), *Phage Therapy: A Practical Approach* (pp. 317-334). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-26736-0_12
 127. Fish, R., Kutter, E., Wheat, G., Blasdel, B., Kutateladze, M., & Kuhl, S. (2018). Compassionate use of bacteriophage therapy for foot ulcer treatment as an effective step for moving toward clinical trials. In *Bacteriophage Therapy* (pp. 159-170). Springer.
 128. Flowers, S. A., Barker, K. S., Berkow, E. L., Toner, G., Chadwick, S. G., Gygyax, S. E., . . . Rogers, P. D. (2012). Gain-of-Function Mutations in *UPC2* Are a Frequent Cause of *ERG11* Upregulation in Azole-Resistant Clinical Isolates of *Candida albicans*. *Eukaryotic Cell*, 11(10), 1289-1299. <https://doi.org/10.1128/ec.00215-12>
 129. Francesconi, F., Francesconi, V., Lupi, O., & Khalife, Y. (2021). Mechanisms of Anti-protozoan/Helminth Drug Resistance. *Overcoming Antimicrobial Resistance of the Skin*, 157.
 130. Franco, J., Scarone, L., & Comini, M. A. (2018). Chapter Three - Drugs and Drug Resistance in African and American Trypanosomiasis. In M. Botta (Ed.), *Annual Reports in Medicinal Chemistry* (Vol. 51, pp. 97-133). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.armc.2018.08.003>
 131. Frank-Kamenetskii, M. D. (2016). DNA and RNA, Biophysical Aspects. In *Reference Module in Materials Science and Materials Engineering*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803581-8.00981-4>
 132. Friedman, N. D., Kaye, K. S., Stout, J. E., McGarry, S. A., Trivette, S. L., Briggs, J. P., . . . Walton, A. L. (2002). Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Annals of internal medicine*, 137(10), 791-797.
 133. Furfaro, L. L., Payne, M. S., & Chang, B. J. (2018). Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles [Mini Review]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8(376). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00376>

134. Furtado, L. F. V., de Paiva Bello, A. C. P., & Rabelo, É. M. L. (2016). Benzimidazole resistance in helminths: From problem to diagnosis. *Acta Tropica*, 162, 95-102. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.06.021>
135. Galdiero, E., Lombardi, L., Falanga, A., Libralato, G., Guida, M., & Carotenuto, R. (2019). Biofilms: Novel Strategies Based on Antimicrobial Peptides. *Pharmaceutics*, 11(7).
136. Galván-Meléndez, M., Galindo-Burciaga, M., Alvarez-Meraz, S., LozanoCortes, K., & Lomas-Salinas, N. (2017). Prevalencia de los microorganismos aislados en las infecciones nosocomiales en un hospital de México.
137. García-Montero, C., Fraile-Martínez, O., Gómez-Lahoz, A. M., Pekarek, L., Castellanos, A. J., Noguerales-Fraguas, F., . . . Ortega, M. A. (2021). Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota–Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. *Nutrients*, 13(2).
138. Gargiullo, L., Del Chierico, F., D'Argenio, P., & Putignani, L. (2019). Gut microbiota modulation for multidrug-resistant organism decolonization: present and future perspectives. *Frontiers in microbiology*, 10, 1704.
139. Geredew Kifelew, L., Mitchell, J. G., & Speck, P. (2019). Mini-review: efficacy of lytic bacteriophages on multispecies biofilms. *Biofouling*, 35(4), 472-481. <https://doi.org/10.1080/08927014.2019.1613525>
140. Ghannoum, M. (2016). Azole Resistance in Dermatophytes. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 106(1), 79-86. <https://doi.org/10.7547/14109>
141. Ghosh, C., Sarkar, P., Issa, R., & Haldar, J. (2019). Alternatives to Conventional Antibiotics in the Era of Antimicrobial Resistance. *Trends Microbiol*, 27(4), 323-338. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.12.010>
142. Giuliodori, A. M., Spurio, R., Milón, P., & Fabbretti, A. (2018). Antibiotics targeting the 30S ribosomal subunit: a lesson from nature to find and develop new drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 18(24), 2080-2096.
143. Gogry, F. A., Siddiqui, M. T., Sultan, I., & Haq, Q. M. R. (2021). Current update on intrinsic and acquired colistin resistance mechanisms in bacteria. *Frontiers in Medicine*, 8.
144. Gomes, B., Purkait, B., Deb, R. M., Rama, A., Singh, R. P., Foster, G. M., . . . Weetman, D. (2017). Knockdown resistance mutations predict DDT resistance and pyrethroid tolerance in the visceral leishmaniasis vector *Phlebotomus argentipes*. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(4), e0005504. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005504>
145. Gomes, F. M. S., da Cunha Xavier, J., dos Santos, J. F. S., de Matos, Y. M. L. S., Tintino, S. R., de Freitas, T. S., & Coutinho, H. D. M. (2018). Evaluation of antibacterial and modifying action of catechin antibiotics in resistant strains. *Microbial Pathogenesis*, 115, 175-178. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.12.058>
146. González de Llano, D., Liu, H., Khoo, C., Moreno-Arribas, M. V., & Bartolomé, B. (2019). Some New Findings Regarding the Antiadhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic Bacteria. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(8), 2166-2174. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05625>

147. González-Paredes, A., Sitia, L., Ruyra, A., Morris, C. J., Wheeler, G. N., McArthur, M., & Gasco, P. (2019). Solid lipid nanoparticles for the delivery of antimicrobial oligonucleotides. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 134, 166-177.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.11.017>
148. Gopinathan, S., Janagond, A. B., Agatha, D., & P, R. T. (2013). Detection of FUR1 Gene in 5-Flucytosine Resistant Candida Isolates in Vaginal Candidiasis Patients. *J Clin Diagn Res*, 7(11), 2452-2455.
<https://doi.org/10.7860/jcdr/2013/6160.3574>
149. Gordillo Altamirano, F. L., & Barr, J. J. (2019). Phage Therapy in the Postantibiotic Era. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(2), e00066-00018.
<https://doi.org/10.1128/cmr.00066-18>
150. Graf, F. E., Ludin, P., Arquint, C., Schmidt, R. S., Schaub, N., Kunz Renggli, C., . . . Mäser, P. (2016). Comparative genomics of drug resistance in *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(17), 3387-3400. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2173-6>
151. Graf, F. E., & Mäser, P. (2017). Drug Resistance in *Trypanosoma brucei*. In D. L. Mayers, J. D. Sobel, M. Ouellette, K. S. Kaye, & D. Marchaim (Eds.), *Antimicrobial Drug Resistance: Mechanisms of Drug Resistance, Volume 1* (pp. 667-676). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-31946718-4_43
152. Graninger, W., Diab-Elschahawi, M., & Presterl, E. (2019). Antifungal Agents. In E. Presterl (Ed.), *Clinically Relevant Mycoses: A Practical Approach* (pp. 31-42). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-923000_3
153. Gray, D. A., & Wenzel, M. (2020). More Than a Pore: A Current Perspective on the In Vivo Mode of Action of the Lipopeptide Antibiotic Daptomycin. *Antibiotics*, 9(1). <https://doi.org/10.3390/antibiotics9010017>
154. Gregory, S. T. (2021). Translation | Ribosome Regulation by EF-G and EFTu☆. In J. Jez (Ed.), *Encyclopedia of Biological Chemistry III (Third Edition)* (pp. 564-570). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819460-7.00277-2>
155. Grishin, A. V., Karyagina, A. S., Vasina, D. V., Vasina, I. V., Gushchin, V. A., & Lunin, V. G. (2020). Resistance to peptidoglycan-degrading enzymes. *Critical Reviews in Microbiology*, 46(6), 703-726.
156. Gu, S., & Kay, M. A. (2010). How do miRNAs mediate translational repression? *Silence*, 1(1), 1-5.
157. Guarner, F. (2020). Simbiosis en el tracto gastrointestinal humano. *Nutrición Hospitalaria*, 37, 34-37.
158. Guerra, B., Recio, C., Aranda-Tavío, H., Guerra-Rodríguez, M., GarcíaCastellano, J. M., & Fernández-Pérez, L. (2021). The Mevalonate Pathway, a Metabolic Target in Cancer Therapy [Review]. *Frontiers in Oncology*, 11.
159. Guerra-De-Blas, P. D. C., Torres-González, P., Bobadilla-Del-Valle, M., Sada-Ovalle, I., Ponce-De-León-Garduño, A., & Sifuentes-Osornio, J. (2018). Potential Effect of Statins on *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Journal of Immunology Research*, 2018, 7617023.
<https://doi.org/10.1155/2018/7617023>

160. Guha, S., Ferrie, R. P., Ghimire, J., Ventura, C. R., Wu, E., Sun, L., . . . Wimley, W. C. (2021). Applications and evolution of melittin, the quintessential membrane active peptide. *Biochemical Pharmacology*, 193, 114769.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114769>
161. Guillamón, E. (2018). Efecto de compuestos fitoquímicos del género *Allium* sobre el sistema inmune y la respuesta inflamatoria. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 59, 185-196.
162. Gunning, K., Kiraly, B., & Pippitt, K. (2019). Lice and Scabies: Treatment Update. *Am Fam Physician*, 99(10), 635-642.
163. Gupta, I., Singh, K., Varshney, N. K., & Khan, S. (2018). Delineating Crosstalk Mechanisms of the Ubiquitin Proteasome System That Regulate Apoptosis [Review]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 6.
164. Gupta, P., Chhibber, S., & Harjai, K. (2015). Efficacy of purified lactonase and ciprofloxacin in preventing systemic spread of *Pseudomonas aeruginosa* in murine burn wound model. *Burns*, 41(1), 153-162.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.06.009>
165. Gupta, R. C., Miller Mukherjee, I. R., Doss, R. B., Malik, J. K., & Milatovic, D. (2017). Chapter 35 - Organophosphates and Carbamates. In R. C. Gupta (Ed.), *Reproductive and Developmental Toxicology (Second Edition)* (pp. 609-631). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804239-7.00035-4>
166. Gupta, S., Bhatia, G., Sharma, A., & Saxena, S. (2018). Host defense peptides: An insight into the antimicrobial world. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*, 22(2), 239.
167. Gutierrez Fernandez, D., & Briers, Y. (2020). Developments and opportunities of bacteriophage lytic proteins for therapeutics against gram-negative pathogens. In *Bacterial viruses: exploitation for biocontrol and therapeutics* (pp. 537-586). Caister Academic Press.
168. Guttman, B. S. (2022). Meselson–Stahl Experiment. In *Reference Module in Life Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822563-9.00017-2>
169. Górniak, I., Bartoszewski, R., & Króliczewski, J. (2019). Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. *Phytochemistry Reviews*, 18(1), 241-272. <https://doi.org/10.1007/s11101-018-9591-z>
170. Górski, A., Jończyk-Matysiak, E., Łusiak-Szelachowska, M., Międzybrodzki, R., Weber-Dąbrowska, B., & Borysowski, J. (2017). The Potential of Phage Therapy in Sepsis [10.3389/fimmu.2017.01783]. *Frontiers in Immunology*, 8, 1783.
171. Górski, A., Międzybrodzki, R., Węgrzyn, G., Jończyk-Matysiak, E., Borysowski, J., & Weber-Dąbrowska, B. (2020). Phage therapy: Current status and perspectives. *Medicinal Research Reviews*, 40(1), 459-463. <https://doi.org/10.1002/med.21593>
172. Göbel, A., Rauner, M., Hofbauer, L. C., & Rachner, T. D. (2020). Cholesterol and beyond - The role of the mevalonate pathway in cancer biology. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1873(2), 188351. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188351>
173. Hall, C. W., & Mah, T.-F. (2017). Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 41(3), 276-301. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux010>

174. Hansen, M. F., Svenningsen, S. L., Røder, H. L., Middelboe, M., & Burmølle, M. (2019). Big Impact of the Tiny: Bacteriophage–Bacteria Interactions in Biofilms. *Trends in Microbiology*, 27(9), 739-752.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.04.006>
175. Hao, Y., Li, J., & Shi, L. (2021). A Carvacrol-Rich Essential Oil Extracted From Oregano (*Origanum vulgare* “Hot & Spicy”) Exerts Potent Antibacterial Effects Against *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Microbiology*, 12, 741861.
176. Haque, S., Ahmad, F., Dar, S. A., Jawed, A., Mandal, R. K., Wahid, M., . . . Akhter, N. (2018). Developments in strategies for Quorum Sensing virulence factor inhibition to combat bacterial drug resistance. *Microbial Pathogenesis*, 121, 293-302. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.05.046>
177. Hare, R. K., Gertsen, J. B., Astvad, K. M. T., Degn, K. B., Løkke, A., Stegger, M., . . . Arendrup, M. C. (2019). In Vivo Selection of a Unique Tandem Repeat Mediated Azole Resistance Mechanism (TR(120)) in *Aspergillus fumigatus* cyp51A, Denmark. *Emerg Infect Dis*, 25(3), 577-580. <https://doi.org/10.3201/eid2503.180297>
178. Hatfull, G. F., Dedrick, R. M., & Schooley, R. T. (2022). Phage Therapy for Antibiotic-Resistant Bacterial Infections. *Annual Review of Medicine*, 73(1), 197-211. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-080219-122208>
179. Hathroubi, S., Servetas Stephanie, L., Windham, I., Merrell, D. S., & Ottemann Karen, M. *Helicobacter pylori* Biofilm Formation and Its Potential Role in Pathogenesis. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 82(2), e00001-00018.
<https://doi.org/10.1128/MMBR.00001-18>
180. Hayat, S., Muzammil, S., Rasool, M. H., Nisar, Z., Hussain, S. Z., Sabri, A. N., & Jamil, S. (2018). In vitro antibiofilm and anti-adhesion effects of magnesium oxide nanoparticles against antibiotic resistant bacteria [<https://doi.org/10.1111/1348-0421.12580>]. *Microbiology and Immunology*, 62(4), 211-220. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/1348-0421.12580>
181. He, H.-F., Wei, K., Yin, J., & Ye, Y. (2021). Insight into Tea Flavonoids: Composition and Chemistry. *Food Reviews International*, 37(8), 812-823. <https://doi.org/10.1080/87559129.2020.1721530>
182. Healey, K. R., Kordalewska, M., Ortigosa, C. J., Singh, A., Berrío, I., Chowdhary, A., & Perlin, D. S. (2018). Limited ERG11 mutations identified in isolates of *Candida auris* directly contribute to reduced azole susceptibility. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(10), e01427-01418.
183. Hegarty, J. P., & Stewart, D. B. (2018). Advances in therapeutic bacterial antisense biotechnology. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102(3), 1055-1065. <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8671-0>
184. Hernández Ávila M, R.-D. J., Shamah Levy T, Cuevas Nasu L, María G, Gaona Pineda E, et al. (2020). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre COVID-19 Resultados Nacionales*. I. N. d. S. Pública.
<https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2020/doctos/informes/ensanutCovid19ResultadosNacionales.pdf>
185. Heselpoth, R. D., Swift, S. M., Linden, S. B., Mitchell, M. S., & Nelson, D. C. (2021). Enzybiotics: endolysins and bacteriocins. *Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy*, 989-1030.
186. Hobbs, Z., & Abedon, S. T. (2016). Diversity of phage infection types and associated terminology: the problem with ‘Lytic or lysogenic’. *FEMS microbiology letters*, 363(7).

187. Hocquet, D., Muller, A., & Bertrand, X. (2016). What happens in hospitals does not stay in hospitals: antibiotic-resistant bacteria in hospital wastewater systems. *Journal of Hospital Infection*, 93(4), 395-402. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.01.010>
188. Hodgson, K., Morris, J., Bridson, T., Govan, B., Rush, C., & Ketheesan, N. (2015). Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections [<https://doi.org/10.1111/imm.12394>]. *Immunology*, 144(2), 171-185. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/imm.12394>
189. Hong, J., Lu, X., Deng, Z., Xiao, S., Yuan, B., & Yang, K. (2019). How Melittin Inserts into Cell Membrane: Conformational Changes, Inter-Peptide Cooperation, and Disturbance on the Membrane. *Molecules*, 24(9).
190. Hourigan, S. K., Ahn, M., Gibson, K. M., Pérez-Losada, M., Felix, G., Weidner, M., . . . Oliva-Hemker, M. (2019). Fecal Transplant in Children With *Clostridioides difficile* Gives Sustained Reduction in Antimicrobial Resistance and Potential Pathogen Burden. *Open Forum Infectious Diseases*, 6(10), ofz379. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz379>
191. Hu, X., Zhang, H., Wang, Y., Shiu, B.-C., Lin, J.-H., Zhang, S., . . . Li, T.-T. (2022). Synergistic antibacterial strategy based on photodynamic therapy: Progress and perspectives. *Chemical Engineering Journal*, 450, 138129. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.138129>
192. Huang, L., Luo, D., Gondil, V. S., Gong, Y., Jia, M., Yan, D., . . . Wei, H. (2020). Construction and characterization of a chimeric lysin ClyV with improved bactericidal activity against *Streptococcus agalactiae* in vitro and in vivo. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(4), 1609-1619. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10325-z>
193. INEGI. (2018). *Características de las defunciones registradas en México durante 2017*. <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2018/EstSociodemo/DEFUNCIONES2017.pdf>
194. Ishak, I. H., Jaal, Z., Ranson, H., & Wondji, C. S. (2015). Contrasting patterns of insecticide resistance and knockdown resistance (kdr) in the dengue vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from Malaysia. *Parasites & Vectors*, 8(1), 181. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-0797-2>
195. Ivanova, A., Ivanova, K., & Tzanov, T. (2018). Inhibition of QuorumSensing: A New Paradigm in Controlling Bacterial Virulence and Biofilm Formation. In V. C. Kalia (Ed.), *Biotechnological Applications of Quorum Sensing Inhibitors* (pp. 3-21). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-9026-4_1
196. Jacobs, A. C., Dugan, J., Duplessis, C., Rouse, M., Deshotel, M., Simons, M., . . . Watters, C. (2019). Practical Applications of Bacteriophage Therapy: Biofilms to Bedside. In I. Ahmad, S. Ahmad, & K. P. Rumbaugh (Eds.), *Antibacterial Drug Discovery to Combat MDR: Natural Compounds, Nanotechnology and Novel Synthetic Sources* (pp. 459-497). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-9871-1_21
197. Jacques, N., Meyers, S., Leeten, K., Lox, M., Debuisson, M., Delvenne, P., . . . Oury, C. (2022). Ticagrelor prevents infective endocarditis by mitigating *Staphylococcus aureus* virulence. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, 14(2), 149-150. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.acvdsp.2022.04.012>

198. Jagannathan, V., Sridhar, H., & Viswanathan, P. (2020). Therapeutic Aspects of Quorum Sensing Inhibitory Molecules. In *Quorum Sensing: Microbial Rules of Life* (Vol. 1374, pp. 251-275). American Chemical Society.
<https://doi.org/doi:10.1021/bk-2020-1374.ch014>
199. Jan, A. T. (2017). Outer Membrane Vesicles (OMVs) of Gram-negative Bacteria: A Perspective Update [Mini Review]. *Frontiers in Microbiology*, 8(1053). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01053>
200. Jani, S., Jackson, A., Davies-Sala, C., Chiem, K., Soler-Bistué, A., Zorreguieta, A., & Tolmasky, M. E. (2018). Assessment of external guide sequences (EGS) efficiency as inducers of RNase P-mediated cleavage of mRNA target molecules. In *Bacterial Regulatory RNA* (pp. 89-98). Springer.
201. Jani, S., Ramirez, M. S., & Tolmasky, M. E. (2021). Silencing Antibiotic Resistance with Antisense Oligonucleotides. *Biomedicines*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040416>
202. Jariah, R. O. A., & Hakim, M. S. (2019). Interaction of phages, bacteria, and the human immune system: Evolutionary changes in phage therapy. *Reviews in Medical Virology*, 29(5), e2055. <https://doi.org/10.1002/rmv.2055>
203. Jauregi, P., & Kourmentza, K. (2019). Chapter 3 - Membrane Filtration of Biosurfactants. In C. M. Galanakis (Ed.), *Separation of Functional Molecules in Food by Membrane Technology* (pp. 79-112). Academic Press.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815056-6.00003-6>
204. Jayakumar, J., Kumar, V. A., Biswas, L., & Biswas, R. (2020). Therapeutic applications of lysostaphin against *Staphylococcus aureus*. *Journal of Applied Microbiology*.
205. Jayaraj, R., Megha, P., & Sreedev, P. (2016). Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment. *Interdisciplinary toxicology*, 9(3-4), 90-100. <https://doi.org/10.1515/intox-2016-0012>
206. Jeffery, C. (2018). Intracellular proteins moonlighting as bacterial adhesion factors. *AIMS microbiology*, 4(2), 362-376.
<https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.2.362>
207. Jesudoss Chelladurai, J., Kifleyohannes, T., Scott, J., & Brewer, M. T. (2018). Praziquantel Resistance in the Zoonotic Cestode *Dipylidium caninum*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 99(5), 1201-1205. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0533>
208. Jia, M., Mai, B., Liu, S., Li, Z., Liu, Q., & Wang, P. (2019). Antibacterial effect of S-Porphin sodium photodynamic therapy on *Staphylococcus aureus* and multiple drug resistance *Staphylococcus aureus*. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 28, 80-87.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.08.031>
209. Jiang, T., & Chen, X.-S. (2020). Outcome Impacts Due to Pathogen-Specific Antimicrobial Resistance: A Narrative Review of Published Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(4).
<https://doi.org/10.3390/ijerph17041395>
210. Jiang, Y., Geng, M., & Bai, L. (2020). Targeting Biofilms Therapy: Current Research Strategies and Development Hurdles. *Microorganisms*, 8(8).
211. Jiménez Pearson, M. A., Galas, M., Corso, A., Hormazábal, J. C., Duarte Valderrama, C., Salgado Marcano, N., . . . Melano, R. G. (2019). Latin American consensus to define, categorize, and report multidrug-resistant, extensively drug-resistant, or pandrug-resistant pathogens Consenso latino-americano para definición, categorización e notificación de patógenos multirresistentes, com resistência ampliada ou panresistentes [Consenso

- latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes]. *Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health*, 43, e65-e65. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.65>
212. John, N., & Ramesh, S. (2020). Anti-quorum sensing properties of medicinal plants – A review. *AIP Conference Proceedings*, 2263(1), 030011. <https://doi.org/10.1063/5.0016830>
213. Johnson, C. T., Wroe, J. A., Agarwal, R., Martin, K. E., Guldberg, R. E., Donlan, R. M., . . . García, A. J. (2018). Hydrogel delivery of lysostaphin eliminates orthopedic implant infection by *Staphylococcus aureus* and supports fracture healing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(22), E4960E4969.
214. Jourdan, P. M., Lamberton, P. H. L., Fenwick, A., & Addiss, D. G. (2018). Soil-transmitted helminth infections. *The Lancet*, 391(10117), 252-265. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31930-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31930-X)
215. Ju, J., Xie, Y., Yu, H., Guo, Y., Cheng, Y., Qian, H., & Yao, W. (2022). Synergistic interactions of plant essential oils with antimicrobial agents: a new antimicrobial therapy. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(7), 1740-1751. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1846494>
216. Jun, S. Y., Jang, I. J., Yoon, S., Jang, K., Yu, K.-S., Cho, J. Y., . . . Kang, S. H. (2017). Pharmacokinetics and tolerance of the phage endolysin-based candidate drug SAL200 after a single intravenous administration among healthy volunteers. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(6), e02629-02616.
217. Kachur, K., & Suntres, Z. (2020). The antibacterial properties of phenolic isomers, carvacrol and thymol. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(18), 3042-3053. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1675585>
218. Kaito, C., Yoshikai, H., Wakamatsu, A., Miyashita, A., Matsumoto, Y., Fujiyuki, T., . . . Isogai, T. (2020). Non-pathogenic *Escherichia coli* acquires virulence by mutating a growth-essential LPS transporter. *PLoS pathogens*, 16(4), e1008469.
219. Kalia, V. C., Patel, S. K. S., Kang, Y. C., & Lee, J.-K. (2019). Quorum sensing inhibitors as antipathogens: biotechnological applications. *Biotechnology Advances*, 37(1), 68-90. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.006>
220. Kaspar, F., Neubauer, P., & Gimpel, M. (2019). Bioactive Secondary Metabolites from *Bacillus subtilis*: A Comprehensive Review. *Journal of Natural Products*, 82(7), 2038-2053. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00110>
221. Kaur, B., Gupta, J., Sharma, S., Sharma, D., & Sharma, S. (2021). Focused review on dual inhibition of quorum sensing and efflux pumps: A potential way to combat multi drug resistant *Staphylococcus aureus* infections. *International Journal of Biological Macromolecules*, 190, 33-43. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.08.199>
222. Kauss, T., Arpin, C., Bientz, L., Vinh Nguyen, P., Vialet, B., Benizri, S., & Barthélémy, P. (2020). Lipid oligonucleotides as a new strategy for tackling the antibiotic resistance. *Scientific Reports*, 10(1), 1054. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58047-x>
223. Kelemen, H., Hancu, G., & Papp, L. A. (2019). Analytical methodologies for the determination of ticagrelor [<https://doi.org/10.1002/bmc.4528>]. *Biomedical*

- Chromatography*, 33(7), e4528.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/bmc.4528>
224. Khalil, S., Abbas, O., Kibbi, A. G., & Kurban, M. (2017). Scabies in the age of increasing drug resistance. *PLoS neglected tropical diseases*, 11(11), e0005920-e0005920. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005920>
225. Khan Mirzaei, M., & Nilsson, A. S. (2015). Isolation of Phages for Phage Therapy: A Comparison of Spot Tests and Efficiency of Plating Analyses for Determination of Host Range and Efficacy. *PLOS ONE*, 10(3), e0118557. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118557>
226. Khandelwal, N. K., Wasi, M., Nair, R., Gupta, M., Kumar, M., Mondal, A. K., . . . Prasad, R. (2019). Vacuolar sequestration of azoles, a novel strategy of azole antifungal resistance conserved across pathogenic and nonpathogenic yeast. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(3), e01347-01318.
227. Kharseeva, G. G., Mironov, A. Y., & Alieva, A. A. (2020). Suppression of Bacterial Adhesion: Modern Approaches, Problems, and Prospects. *Biology Bulletin Reviews*, 10(2), 158-165. <https://doi.org/10.1134/S2079086420020036>
228. Kheirabadi, Z., Mehrabani, M., Sarafzadeh, F., Dabaghzadeh, F., & Ahmadiania, N. (2019). Green tea as an adjunctive therapy for treatment of acute uncomplicated cystitis in women: A randomized clinical trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 34, 13-16. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.10.018>
229. Khoza, L. J., Kumar, P., Dube, A., Demana, P. H., & Choonara, Y. E. (2022). Insights into innovative therapeutics for drug-resistant tuberculosis: Host-directed therapy and autophagy inducing modified nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 622, 121893. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121893>
230. Kim, S. Y., & Nair, M. G. (2019). Macrophages in wound healing: activation and plasticity [<https://doi.org/10.1111/imcb.12236>]. *Immunology & Cell Biology*, 97(3), 258-267. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/imcb.12236>
231. Knecht, L. E., Veljkovic, M., & Fieseler, L. (2020). Diversity and Function of Phage Encoded Depolymerases [10.3389/fmicb.2019.02949]. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2949.
232. Kotil, S., & Jakobsson, E. (2019). Rationally designing antisense therapy to keep up with evolving bacterial resistance. *PLOS ONE*, 14(1), e0209894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209894>
233. Kotze, A. C., & Prichard, R. K. (2016). Chapter Nine - Anthelmintic Resistance in *Haemonchus contortus*: History, Mechanisms and Diagnosis. In R. B. Gasser & G. V. Samson-Himmelstjerna (Eds.), *Advances in Parasitology* (Vol. 93, pp. 397-428). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/bs.apar.2016.02.012>
234. Kraemer, S. A., Ramachandran, A., & Perron, G. G. (2019). Antibiotic pollution in the environment: from microbial ecology to public policy. *Microorganisms*, 7(6), 180.
235. Kress, W., Maglica, Z., & Weber-Ban, E. (2009). Clp chaperone-proteases: structure and function. *Research in Microbiology*, 160(9), 618-628. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.resmic.2009.08.006>
236. Krut, O., & Bekeredjian-Ding, I. (2018). Contribution of the Immune Response to Phage Therapy. *The Journal of Immunology*, 200(9), 3037. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701745>

237. Kumar, A., Alam, A., Rani, M., Ehtesham, N. Z., & Hasnain, S. E. (2017). Biofilms: Survival and defense strategy for pathogens. *International Journal of Medical Microbiology*, 307(8), 481-489.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2017.09.016>
238. Kumar, C. G., Mongolla, P., & Pombala, S. (2018). Lasiosan, a new exopolysaccharide from *Lasiodiplodia* sp. strain B2 (MTCC 6000): Structural characterization and biological evaluation. *Process Biochemistry*, 72, 162-169.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.procbio.2018.06.014>
239. Kumar, D., & Pannu, R. (2018). Perspectives of lindane (γ-hexachlorocyclohexane) biodegradation from the environment: a review. *Bioresources and Bioprocessing*, 5(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s40643-0180213-9>
240. Kumar, J. K. (2008). Lysostaphin: an antistaphylococcal agent. *Applied microbiology and biotechnology*, 80(4), 555-561.
241. Kwiatkowski, S., Knap, B., Przystupski, D., Saczko, J., Kędzierska, E., Knap-Czop, K., . . . Kulbacka, J. (2018). Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 1098-1107. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.049>
242. La Vecchia, C., Giordano, S. H., Hortobagyi, G. N., & Chabner, B. (2011). Overweight, obesity, diabetes, and risk of breast cancer: interlocking pieces of the puzzle. *Oncologist*, 16(6), 726-729.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.20110050>
243. Lagadinou, M., Onisor, M. O., Rigas, A., Musetescu, D.-V., Gkentzi, D., Assimakopoulos, S. F., . . . Marangos, M. (2020). Antimicrobial Properties on NonAntibiotic Drugs in the Era of Increased Bacterial Resistance. *Antibiotics*, 9(3).
244. Lai, W. C. B., Chen, X., Ho, M. K. Y., Xia, J., & Leung, S. S. Y. (2020). Bacteriophage-derived endolysins to target gram-negative bacteria. *International Journal of Pharmaceutics*, 119833.
245. Laing, R., Gillan, V., & Devaney, E. (2017). Ivermectin – Old Drug, New Tricks? *Trends in Parasitology*, 33(6), 463-472.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.02.004>
246. Lakhotia, S. C., Mallick, B., & Roy, J. (2020). Chapter 2 - Non-coding RNAs: ever-expanding diversity of types and functions. In R. Pandey (Ed.), *Rna-Based Regulation in Human Health and Disease* (Vol. 19, pp. 5-57). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817193-6.00002-9>
247. Lancellotti, P., Musumeci, L., Jacques, N., Servais, L., Goffin, E., Pirote, B., & Oury, C. (2019). Antibacterial Activity of Ticagrelor in Conventional Antiplatelet Dosages Against Antibiotic-Resistant Gram-Positive Bacteria. *JAMA Cardiology*, 4(6), 596-599. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1189>
248. Lata, S., Mishra, R., & Banerjee, A. C. (2018). Proteasomal degradation machinery: favorite target of HIV-1 proteins. *Frontiers in microbiology*, 9, 2738.
249. LaVergne, S., Hamilton, T., Biswas, B., Kumaraswamy, M., Schooley, R. T., & Wooten, D. (2018, 2018). Phage therapy for a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* craniectomy site infection.
250. Lawson, L. D., & Hunsaker, S. M. (2018). Allicin Bioavailability and Bioequivalence from Garlic Supplements and Garlic Foods. *Nutrients*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/nu10070812>

251. Le Gall, V. L., Klafke, G. M., & Torres, T. T. (2018). Detoxification mechanisms involved in ivermectin resistance in the cattle tick, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Scientific Reports*, *8*(1), 12401. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30907-7>
252. Lebleu, B. (2021). Oligonucleotides-Based Therapeutics. *Biomedicines*, *9*(10). <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101355>
253. Lee, H., Ku, H.-J., Lee, D.-H., Kim, Y.-T., Shin, H., Ryu, S., & Lee, J.-H. (2016). Characterization and Genomic Study of the Novel Bacteriophage HY01 Infecting Both *Escherichia coli* O157:H7 and *Shigella flexneri*: Potential as a Biocontrol Agent in Food. *PloS one*, *11*(12), e0168985-e0168985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168985>
254. Lei, J., Sun, L., Huang, S., Zhu, C., Li, P., He, J., . . . He, Q. (2019). The antimicrobial peptides and their potential clinical applications. *Am J Transl Res*, *11*(7), 3919-3931.
255. Li, S., Zhao, S., Christman, L. M., Washington, T. L., & Gu, L. (2022). Antiadhesion capacities of selected cranberry polyphenols and metabolites against Ptype and Type-1 fimbriated uropathogenic *E. coli* using a fluorometric method. *Food Bioscience*, *49*, 101960.
256. Liang, Z., & Zhang, P. (2011). 5.15 - RNA Interference (RNAi) Technology. In M. Moo-Young (Ed.), *Comprehensive Biotechnology (Second Edition)* (pp. 179187). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-08-088504-9.00342-1>
257. Lima, L. M., da Silva, B. N. M., Barbosa, G., & Barreiro, E. J. (2020). β lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *208*, 112829.
258. Linklater, D. P., Baulin, V. A., Le Guével, X., Fleury, J.-B., Hanssen, E., Nguyen, T. H. P., . . . Ivanova, E. P. (2020). Antibacterial Action of Nanoparticles by Lethal Stretching of Bacterial Cell Membranes [<https://doi.org/10.1002/adma.202005679>]. *Advanced Materials*, *32*(52), 2005679. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adma.202005679>
259. Lo, N. C., Addiss, D. G., Hotez, P. J., King, C. H., Stothard, J. R., Evans, D. S., . . . Andrews, J. R. (2017). A call to strengthen the global strategy against schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: the time is now. *The Lancet Infectious Diseases*, *17*(2), e64-e69. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S14733099\(16\)30535-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S14733099(16)30535-7)
260. Lu, L., Li, M., Yi, G., Liao, L., Cheng, Q., Zhu, J., . . . Zeng, M. (2022). Screening strategies for quorum sensing inhibitors in combating bacterial infections. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, *12*(1), 1-14. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpha.2021.03.009>
261. Lukaszczyk, M., Pradhan, B., & Remaut, H. (2019). The Biosynthesis and Structures of Bacterial Pili. In A. Kuhn (Ed.), *Bacterial Cell Walls and Membranes* (pp. 369-413). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-03018768-2_12
262. Ma, C., Li, S., Yin, Y., Xu, W., Xue, T., Wang, Y., . . . Liu, F. (2022). Preparation, characterization, formation mechanism and stability of allixin-loaded emulsion gel. *LWT*, *161*, 113389. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.113389>
263. Ma, Y., Ding, S., Fei, Y., Liu, G., Jang, H., & Fang, J. (2019). Antimicrobial activity of anthocyanins and catechins against foodborne pathogens *Escherichia coli* and *Salmonella*. *Food Control*, *106*, 106712.

- <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2019.106712>
264. Mace, K. E., Arguin, P. M., & Tan, K. R. (2018). Malaria Surveillance - United States, 2015. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002)*, 67(7), 1-28. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6707a1>
 265. Machado-Villarreal, L., Montano-Candia, M., & Dimakis-Ramírez, D. A. (2017). Diabetes mellitus y su impacto en la etiopatogenia de la sepsis. *Acta médica Grupo Ángeles*, 15, 207-215.
 266. Maddela, N. R., García Cruzatty, L. C., Leal-Alvarado, D. A., Olaya, J. C., Chakraborty, S., & Mukherjee, A. (2020). Quorum Quenching for Sustainable Environment: Biology, Mechanisms, and Applications. In P. K. Arora (Ed.), *Microbial Technology for Health and Environment* (pp. 73-112). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-2679-4_4
 267. Malakar, C., & Deka, S. (2021). Biosurfactants Against Drug-Resistant Human and Plant Pathogens. In *Biosurfactants for a Sustainable Future* (pp. 353-372). <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119671022.ch16>
 268. Malhi, M., Norris, M. J., Duan, W., Moraes, T. J., & Maynes, J. T. (2021). Statin-mediated disruption of Rho GTPase prenylation and activity inhibits respiratory syncytial virus infection. *Communications Biology*, 4(1), 1239. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02754-2>
 269. Malik, B., & Bhattacharyya, S. (2019). Antibiotic drug-resistance as a complex system driven by socio-economic growth and antibiotic misuse. *Scientific reports*, 9(1), 1-12.
 270. Man, A., Santacroce, L., Iacob, R., Mare, A., & Man, L. (2019). Antimicrobial Activity of Six Essential Oils Against a Group of Human Pathogens: A Comparative Study. *Pathogens*, 8(1). <https://doi.org/10.3390/pathogens8010015>
 271. Manges, A. R., Steiner, T. S., & Wright, A. J. (2016). Fecal microbiota transplantation for the intestinal decolonization of extensively antimicrobial-resistant opportunistic pathogens: a review. *Infectious Diseases*, 48(8), 587-592. <https://doi.org/10.1080/23744235.2016.1177199>
 272. Manniello, M. D., Moretta, A., Salvia, R., Scieuzo, C., Lucchetti, D., Vogel, H., . . . Falabella, P. (2021). Insect antimicrobial peptides: potential weapons to counteract the antibiotic resistance. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(9), 4259-4282. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03784-z>
 273. Mansfield, B. E., Oltean, H. N., Oliver, B. G., Hoot, S. J., Leyde, S. E., Hedstrom, L., & White, T. C. (2010). Azole drugs are imported by facilitated diffusion in *Candida albicans* and other pathogenic fungi. *PLoS Pathog*, 6(9), e1001126. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001126>
 274. Markley, J. L., & Wencewicz, T. A. (2018). Tetracycline-inactivating enzymes. *Frontiers in microbiology*, 9, 1058.
 275. Martinez-Torres, D., Chandre, F., Williamson, M. S., Darriet, F., Bergé, J. B., Devonshire, A. L., . . . Pauron, D. (1998). Molecular characterization of pyrethroid knockdown resistance (kdr) in the major malaria vector *Anopheles gambiae* s.s. *Insect Molecular Biology*, 7(2), 179-184. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2583.1998.72062.x>
 276. Martín Reina, J., Duarte, J., Cerrillos, L., Bautista Palomas, J. D., & Moreno Navarro, I. M. (2017). Insecticide reproductive toxicity profile: organophosphate, carbamate and pyrethroids.
 277. Martínez, J. L. (2019). Mechanisms of Action and of Resistance to Quinolones. In *Antibiotic Drug Resistance* (pp. 39-55).

- <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119282549.ch2>
278. Mason, S., Devincenzo, J. P., Toovey, S., Wu, J. Z., & Whitley, R. J. (2018). Comparison of antiviral resistance across acute and chronic viral infections. *Antiviral Research*, 158, 103-112. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.07.020>
279. Matamoros, G., Rueda, M. M., Rodríguez, C., Gabrie, A. J., Canales, M., Fontecha, G., & Sanchez, A. (2019). High Endemicity of Soil-Transmitted Helminths in a Population Frequently Exposed to Albendazole but No Evidence of Antiparasitic Resistance. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 4(2). <https://doi.org/10.3390/tropicalmed4020073>
280. Matta, R., Hallit, S., Hallit, R., Rogues, A.-M., & Salameh, P. (2018). Correlates of drug resistance comparison between hospital-acquired and community-acquired infections: A multicentre study in Lebanon. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 66, S398-S399.
281. McCarthy, M., O'Shaughnessy, E. M., & Walsh, T. J. (2017). Amphotericin B: Polyene Resistance Mechanisms. In D. L. Mayers, J. D. Sobel, M. Ouellette, K. S. Kaye, & D. Marchaim (Eds.), *Antimicrobial Drug Resistance: Mechanisms of Drug Resistance, Volume 1* (pp. 387-395). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-46718-4_26
282. McGowan, J. E., Jr. (1983). Antimicrobial Resistance in Hospital Organisms and Its Relation to Antibiotic Use. *Reviews of Infectious Diseases*, 5(6), 1033-1048. <https://doi.org/10.1093/clinids/5.6.1033>
283. McNair, C. M. (2015). Ectoparasites of medical and veterinary importance: drug resistance and the need for alternative control methods. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67(3), 351-363. <https://doi.org/10.1111/jphp.12368>
284. Medina, C., Tolentino-Mayo, L., López-Ridaura, R., & Barquera, S. (2017). Evidence of increasing sedentarism in Mexico City during the last decade: Sitting time prevalence, trends, and associations with obesity and diabetes. *PLoS One*, 12(12), e0188518. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188518>
285. Medina, M.-j., Legido-Quigley, H., & Hsu, L. Y. (2020). Antimicrobial Resistance in One Health. In *Global Health Security* (pp. 209-229). Springer.
286. Melo, L. D. R., Oliveira, H., Santos, S. B., Sillankorva, S., & Azeredo, J. (2017). Phages Against Infectious Diseases. In R. Paterson & N. Lima (Eds.), *Bioprospecting: Success, Potential and Constraints* (pp. 269-294). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-47935-4_12
287. Memariani, H., Memariani, M., Moravvej, H., & Shahidi-Dadras, M. (2020). Melittin: a venom-derived peptide with promising anti-viral properties. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 39(1), 5-17. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03674-0>
288. Miranda-Novales, M. G., Flores-Moreno, K., López-Vidal, Y., RodríguezÁlvarez, M., Solórzano-Santos, F., Soto-Hernández, J. L., . . . Network*, U. (2020). Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in Mexican hospitals. *Salud Publica Mex*, 62(1), 42-49. <https://doi.org/10.21149/10543>
289. Mocayar Marón, F. J., Camargo, A. B., & Manucha, W. (2020). Allicin pharmacology: Common molecular mechanisms against neuroinflammation and cardiovascular diseases. *Life Sciences*, 249, 117513. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117513>

290. Moghri, S. A. H. M. H., Kiadeh, S. G. H., & Rahaiee, S. (2021). In silico investigation of lysostaphin-producing novel strains as an enzymatic against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Informatics in Medicine Unlocked*, 100623.
291. Mohammed, G. J., Abd Al-Mayahi, F. S., Kadhum, H. W., & Muhsen, A. B. (2018). Cell–Cell Communication (Quorum Sensing) in Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria: A Review. *EXECUTIVE EDITOR*, 9(12), 1238.
292. Mondal, S., & Malakar, S. (2020). Synthesis of sulfonamide and their synthetic and therapeutic applications: Recent advances. *Tetrahedron*, 76(48), 131662. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131662>
293. Monk, B. C., Sagatova, A. A., Hosseini, P., Ruma, Y. N., Wilson, R. K., & Keniya, M. V. (2020). Fungal Lanosterol 14 α -demethylase: A target for next-generation antifungal design. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1868(3), 140206.
294. Monroy, A., & Alavez, S. (2016). Envejecimiento y diabetes.
295. Moradi, M., Guimarães, J. T., & Sahin, S. (2021). Current applications of exopolysaccharides from lactic acid bacteria in the development of food active edible packaging. *Current Opinion in Food Science*, 40, 33-39. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.06.001>
296. Moreno-Cinos, C., Goossens, K., Salado, I. G., Van Der Veken, P., De Winter, H., & Augustyns, K. (2019). ClpP Protease, a Promising Antimicrobial Target. *Int J Mol Sci*, 20(9). <https://doi.org/10.3390/ijms20092232>
297. Morreale, F. E., Kleine, S., Leodolter, J., Junker, S., Hoi, D. M., Ovchinnikov, S., . . . Clausen, T. (2022). BacPROTACs mediate targeted protein degradation in bacteria. *Cell*, 185(13), 2338-2353.e2318. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.05.009>
298. Mounsey, K. E., Pasay, C. J., Arlian, L. G., Morgan, M. S., Holt, D. C., Currie, B. J., . . . McCarthy, J. S. (2010). Increased transcription of Glutathione S-transferases in acaricide exposed scabies mites. *Parasit Vectors*, 3, 43. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-3-43>
299. Mouritsen, O. G., & Zuckermann, M. J. (2004). What's so special about cholesterol? *Lipids*, 39(11), 1101-1113. <https://doi.org/10.1007/s11745-004-1336-x> 300. Mugnier, M. R., Stebbins, C. E., & Papavasiliou, F. N. (2016). Masters of Disguise: Antigenic Variation and the VSG Coat in *Trypanosoma brucei*. *PLoS pathogens*, 12(9), e1005784-e1005784. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005784>
301. Mukherjee, S., & Bassler, B. L. (2019). Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments. *Nature Reviews Microbiology*, 17(6), 371-382. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0186-5>
302. Munir, S., Shah, A. A., Shahid, M., Manzoor, I., Aslam, B., Rasool, M. H., . . . Khurshid, M. (2020). Quorum sensing interfering strategies and their implications in the management of biofilm-associated bacterial infections. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 63.
303. Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*, 4(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>
304. Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology spectrum*, 4(2), 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>

305. Murugayah, S. A., & Gerth, M. L. (2019). Engineering quorum quenching enzymes: progress and perspectives. *Biochemical Society Transactions*, 47(3), 793-800. <https://doi.org/10.1042/BST20180165>
306. Mwenechanya, R., Kovářová, J., Dickens, N. J., Mudaliar, M., Herzyk, P., Vincent, I. M., . . . Barrett, M. P. (2017). Sterol 14 α -demethylase mutation leads to amphotericin B resistance in *Leishmania mexicana*. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(6), e0005649. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005649>
307. Najarzadeh, Z., Pedersen, J. N., Christiansen, G., Shojaosadati, S. A., Pedersen, J. S., & Otzen, D. E. (2019). Bacterial amphiphiles as amyloid inducers: Effect of Rhamnolipid and Lipopolysaccharide on FapC fibrillation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, 1867(11), 140263. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2019.140263>
308. Nanda, J., & Juergens, A. L. (2020). *Permethrin*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
309. Nature. (2014a). *Bacteriophages*. Retrieved January 21 from <https://www.nature.com/scitable/definition/bacteriophage-phage-293/>
310. Nature. (2014b). *Virus*. Retrieved 29/01 from <https://www.nature.com/scitable/definition/virus-308/>
311. Neagu, I. A., Olejarz, J., Freeman, M., Rosenbloom, D. I. S., Nowak, M. A., & Hill, A. L. (2018). Life cycle synchronization is a viral drug resistance mechanism. *PLoS Comput Biol*, 14(2), e1005947. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005947>
312. Nelson, D. C., Schmelcher, M., Rodriguez-Rubio, L., Klumpp, J., Pritchard, D. G., Dong, S., & Donovan, D. M. (2012). Endolysins as antimicrobials. In *Advances in virus research* (Vol. 83, pp. 299-365). Elsevier.
313. Nguyen, H. T., Hensel, A., & Goycoolea, F. M. (2022). Chitosan/cyclodextrin surface-adsorbed naringenin-loaded nanocapsules enhance bacterial quorum quenching and anti-biofilm activities. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 211, 112281. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112281>
314. Nguyen, J. A., & Yates, R. M. (2021). Better Together: Current Insights Into Phagosome-Lysosome Fusion [Review]. *Frontiers in Immunology*, 12.
315. Niculescu, A.-G., & Grumezescu, A. M. (2021). Photodynamic Therapy—An Up-to-Date Review. *Applied Sciences*, 11(8).
316. Nielsen, T. B., Pantapalangkoor, P., Yan, J., Luna, B. M., Dekitani, K., Bruhn, K., . . . Spellberg, B. (2017). Diabetes Exacerbates Infection via Hyperinflammation by Signaling through TLR4 and RAGE. *mBio*, 8(4), e00818-00817. <https://doi.org/10.1128/mBio.00818-17>
317. Nilsson, A. S. (2019). Pharmacological limitations of phage therapy. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 124(4), 218-227. <https://doi.org/10.1080/03009734.2019.1688433>
318. Nunes, O. C., Manaia, C. M., Kolvenbach, B. A., & Corvini, P. F. X. (2020). Living with sulfonamides: a diverse range of mechanisms observed in bacteria. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(24), 10389-10408. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10982-5>
319. Oechslin, F. (2018). Resistance Development to Bacteriophages Occurring during Bacteriophage Therapy. *Viruses*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/v10070351>

320. Oliveira, H., São-José, C., & Azeredo, J. (2018). Phage-derived peptidoglycan degrading enzymes: challenges and future prospects for in vivo therapy. *Viruses*, *10*(6), 292.
321. Oong, G. C., & Tadi, P. (2021). Chloramphenicol. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
322. Otto, M. (2006). Bacterial Evasion of Antimicrobial Peptides by Biofilm Formation. In W. M. Shafer (Ed.), *Antimicrobial Peptides and Human Disease* (pp. 251-258). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/3-540-29916-5_10
323. Pai, V., Ganavalli, A., & Kikkeri, N. N. (2018). Antifungal Resistance in Dermatology. *Indian J Dermatol*, *63*(5), 361-368. https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_131_17
324. Paiva, S.-L. (2022). Choosing the junk. *Nature Chemical Biology*, *18*(8), 793-793. <https://doi.org/10.1038/s41589-022-01104-5>
325. Paiva, S.-L., & Crews, C. M. (2019). Targeted protein degradation: elements of PROTAC design. *Current Opinion in Chemical Biology*, *50*, 111-119. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.02.022>
326. Parihar, S. P., Guler, R., & Brombacher, F. (2019). Statins: a viable candidate for host-directed therapy against infectious diseases. *Nature Reviews Immunology*, *19*(2), 104-117. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0094-3>
327. Pasay, C., Arlian, L., Morgan, M., Vyszynski-Moher, D., Rose, A., Holt, D., . . . McCarthy, J. (2008). High-resolution melt analysis for the detection of a mutation associated with permethrin resistance in a population of scabies mites. *Medical and Veterinary Entomology*, *22*(1), 82-88. <https://doi.org/10.1111/j.13652915.2008.00716.x>
328. Paul, S., Kannan, I., & Mohanram, K. (2019). Extensive ERG11 mutations associated with fluconazole-resistant *Candida albicans* isolated from HIV-infected patients. *Curr Med Mycol*, *5*(3), 1-6. <https://doi.org/10.18502/cmm.5.3.1739>
329. Pavithra, P. S., Mehta, A., & Verma, R. S. (2019). Essential oils: from prevention to treatment of skin cancer. *Drug Discovery Today*, *24*(2), 644-655. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.11.020>
330. Pavlidi, N., Vontas, J., & Van Leeuwen, T. (2018). The role of glutathione S-transferases (GSTs) in insecticide resistance in crop pests and disease vectors. *Current Opinion in Insect Science*, *27*, 97-102. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cois.2018.04.007>
331. Peachey, L. E., Pinchbeck, G. L., Matthews, J. B., Burden, F. A., Lespine, A., von Samson-Himmelstjerna, G., . . . Hodgkinson, J. E. (2017). P-glycoproteins play a role in ivermectin resistance in cyathostomins. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, *7*(3), 388-398. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2017.10.006>
332. Pellegrino, M., & Trovato, E. (2020). Photodynamic Therapy (PDT). In M. Fimiani, P. Rubegni, & E. Cinotti (Eds.), *Technology in Practical Dermatology: NonInvasive Imaging, Lasers and Ulcer Management* (pp. 403-411). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-45351-0_38
333. Peláez Coyotl, E. A., Barrios Palacios, J., Muciño, G., Moreno-Blas, D., Costas, M., Montiel Montes, T., . . . Castro-Obregón, S. (2020). Antimicrobial Peptide against *Mycobacterium Tuberculosis* That Activates Autophagy Is an Effective Treatment for Tuberculosis. *Pharmaceutics*, *12*(11), 1071.

334. Peng, H., Liu, D., Ma, Y., & Gao, W. (2018). Comparison of community- and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates at a Chinese tertiary hospital, 2012–2017. *Scientific Reports*, 8(1), 17916. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36206-5>
335. Perlin. (2017). The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(12), e383 - e392. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30316-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30316-X)
336. Perlin, D. S. (2015). Mechanisms of echinocandin antifungal drug resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1354(1), 1-11. <https://doi.org/10.1111/nyas.12831>
337. Petravicius, P. O., Costa-Martins, A. G., Silva, M. N., Reis-Cunha, J. L., Bartholomeu, D. C., Teixeira, M. M. G., & Zingales, B. (2019). Mapping benzimidazole resistance in trypanosomatids and exploring evolutionary histories of nitroreductases and ABCG transporter protein sequences. *Acta Tropica*, 200, 105161. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105161>
338. Phanchana, M., Phetruen, T., Harnvoravongchai, P., Raksat, P., Ounjai, P., Chankhamhaengdecha, S., & Janvilisri, T. (2020). Repurposing a platelet aggregation inhibitor ticagrelor as an antimicrobial against *Clostridioides difficile*. *Scientific Reports*, 10(1), 6497. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63199-x>
339. Pieper, C., Lee, E. B., Swali, R., Harp, K., & Wysong, A. (2022). Effects of Blue Light on the Skin and Its Therapeutic Uses: Photodynamic Therapy and Beyond. *Dermatologic Surgery*, 48(8).
340. Pietrantoni, I., Rossi, M., Scarselli, M., Fasciani, I., Marampon, F., & Maggio, R. (2018). Dichlorodiphenyltrichloroethane, an old pesticide with a new mechanism of toxicity.
341. Pięłowski, M. (2019). Pathogenic and Non-Pathogenic Microorganisms in the Rapid Alert System for Food and Feed. *International journal of environmental research and public health*, 16(3), 477. <https://doi.org/10.3390/ijerph16030477>
342. Pires, D. P., Melo, L. D. R., Vilas Boas, D., Sillankorva, S., & Azeredo, J. (2017). Phage therapy as an alternative or complementary strategy to prevent and control biofilm-related infections. *Current Opinion in Microbiology*, 39, 48-56. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.09.004>
343. Pires, D. P., Oliveira, H., Melo, L. D. R., Sillankorva, S., & Azeredo, J. (2016). Bacteriophage-encoded depolymerases: their diversity and biotechnological applications. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(5), 2141-2151. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-7247-0>
344. Podlacha, M., Grabowski, Ł., Kosznik-Kawńska, K., Zdrojewska, K., Stasiłojć, M., Węgrzyn, G., & Węgrzyn, A. (2021). Interactions of Bacteriophages with Animal and Human Organisms—Safety Issues in the Light of Phage Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16).
345. Ponce de León, S. (2018). *Estado Actual de la Resistencia Antimicrobiana en México Reporte de los Hospitales de la Red del PUCRA: Resistencia antimicrobiana y Consumo de antibióticos*. http://www.puis.unam.mx/slider_docs/reporte-ucradigital.pdf
346. Ponce-Garcia, G., Villanueva-Segura, K., Trujillo-Rodriguez, G., RodriguezSanchez, I. P., Lopez-Monroy, B., & Flores, A. E. (2017). First Detection of the Kdr

- Mutation T929I in Head Lice (Phthiraptera: Pediculidae) in Schoolchildren of the Metropolitan Area of Nuevo Leon and Yucatan, Mexico. *Journal of Medical Entomology*, 54(4), 1025-1030. <https://doi.org/10.1093/jme/tjx045>
347. Ponte-Sucre, A., Gamarro, F., Dujardin, J.-C., Barrett, M. P., López-Vélez, R., García-Hernández, R., . . . Papadopoulou, B. (2017). Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. *PLoS neglected tropical diseases*, 11(12), e0006052-e0006052. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006052>
348. Posch, W., Blatzer, M., Wilflingseder, D., & Lass-Flörl, C. (2018). Aspergillus terreus: Novel lessons learned on amphotericin B resistance. *Medical Mycology*, 56(suppl_1), S73-S82. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx119>
349. Powers, J., & Badri, T. (2019). Pediculosis Corporis. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
350. Prasad, R., Banerjee, A., & Shah, A. H. (2017). Resistance to antifungal therapies. *Essays in biochemistry*, 61(1), 157-166.
351. Prasad, R., Shah, A. H., & Rawal, M. K. (2016). Antifungals: Mechanism of Action and Drug Resistance. In J. Ramos, H. Sychrová, & M. Kschischo (Eds.), *Yeast Membrane Transport* (pp. 327-349). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-25304-6_14
352. Prazdnova, E. V., Gorovtsov, A. V., Vasilchenko, N. G., Kulikov, M. P., Statsenko, V. N., Bogdanova, A. A., . . . Chikindas, M. L. (2022). Quorum-Sensing Inhibition by Gram-Positive Bacteria. *Microorganisms*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020350>
353. Preda, V. G., & Săndulescu, O. (2019). Communication is the key: biofilms, quorum sensing, formation and prevention. *Discoveries (Craiova, Romania)*, 7(3), e100-e100. <https://doi.org/10.15190/d.2019.13>
354. Prescott, R. D., & Decho, A. W. (2020). Flexibility and Adaptability of Quorum Sensing in Nature. *Trends in Microbiology*, 28(6), 436-444. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.12.004>
355. *PubChem Compound Summary for CID 446576, Autoinducer-2*. (2022).
356. Punchihewa, R., de Silva, W., Weeraratne, T. C., & Karunaratne, S. (2019). Insecticide resistance mechanisms with novel 'kdr' type gene mutations in the tropical bed bug Cimex hemipterus. *Parasit Vectors*, 12(1), 310. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3565-x>
357. Pérez Gaudio, D. S., Colello, R., Fernández, D., Mozo, J., Martínez, G., Fernández Paggi, M. B., . . . Etcheverría, A. (2018). Horizontal Transference of Antimicrobial Resistance Genes between a Non Pathogenic Escherichia coli and a Pathogenic Shiga Toxin-Producing E. coli Strain. *EC Veterinary Science*, 3(2), 293299.
358. Pérez-Molina, J. A., & Molina, I. (2018). Chagas disease. *The Lancet*, 391(10115), 82-94. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31612-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31612-4)
359. Qian, W., Sun, Z., Wang, T., Yang, M., Liu, M., Zhang, J., & Li, Y. (2020). Antimicrobial activity of eugenol against carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae and its effect on biofilms. *Microbial Pathogenesis*, 139, 103924. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103924>
360. Quecán, B. X. V., Rivera, M. L. C., & Pinto, U. M. (2018). Bioactive Phytochemicals Targeting Microbial Activities Mediated by Quorum Sensing. In V. C. Kalia (Ed.), *Biotechnological Applications of Quorum Sensing Inhibitors* (pp. 397-416). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-9026-4_19

361. Qvortrup, K., Hultqvist, L. D., Nilsson, M., Jakobsen, T. H., Jansen, C. U., Uhd, J., . . . Tolker-Nielsen, T. (2019). Small Molecule Anti-biofilm Agents Developed on the Basis of Mechanistic Understanding of Biofilm Formation [Review]. *Frontiers in Chemistry*, 7.
362. Raff, M., Alberts, B., Lewis, J., & Johnson, A. (2002). The adaptive immune system. In. Garland Science.
363. Rahbarnia, L., Farajnia, S., Naghili, B., Ahmadzadeh, V., Veisi, K., Baghban, R., & Toraby, S. (2019). Current trends in targeted therapy for drugresistant infections. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(20), 8301-8314. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10028-5>
364. Rathore, D., Jani, D., Nagarkatti, R., & Kumar, S. (2006). Heme detoxification and antimalarial drugs – Known mechanisms and future prospects. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 3(2), 153-158. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ddstr.2006.06.003>
365. Rawat, D., & Nair, D. (2010). Extended-spectrum β -lactamases in Gram Negative Bacteria. *Journal of global infectious diseases*, 2(3), 263-274. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.68531>
366. Reddy, J. M., Raut, N. G. R., Seifert, J. L., & Hynds, D. L. (2020). Regulation of Small GTPase Prenylation in the Nervous System. *Molecular Neurobiology*, 57(5), 2220-2231. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-01870-0>
367. Renzetti, A., Betts, J. W., Fukumoto, K., & Rutherford, R. N. (2020). Antibacterial green tea catechins from a molecular perspective: mechanisms of action and structure–activity relationships [10.1039/D0FO02054K]. *Food & Function*, 11(11), 9370-9396. <https://doi.org/10.1039/D0FO02054K>
368. Reuter, M., & Kruger, D. H. (2020). Approaches to optimize therapeutic bacteriophage and bacteriophage-derived products to combat bacterial infections. *Virus Genes*. <https://doi.org/10.1007/s11262-020-01735-7>
369. Reygaert, W. C. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS microbiology*, 4(3), 482-501. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
370. Rhind, J. P. (2019). *Essential Oils (Fully Revised and Updated 3rd Edition): A Comprehensive Handbook for Aromatic Therapy*. Singing Dragon.
371. Rivera Pérez, J. M. (2018). Relaciones metabólicas de la osteonecrosis de maxilares inducida por bifosfonatos: revisión. *Odontología Vital*, 7-18.
372. Roberts, M. C., & Schwarz, S. (2017). Tetracycline and Chloramphenicol Resistance Mechanisms. In D. L. Mayers, J. D. Sobel, M. Ouellette, K. S. Kaye, & D. Marchaim (Eds.), *Antimicrobial Drug Resistance: Mechanisms of Drug Resistance, Volume 1* (pp. 231-243). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-46718-4_15
373. Rodríguez-Carlos, A., Jacobo-Delgado, Y. M., Santos-Mena, A. O., & RivasSantiago, B. (2021). Modulation of cathelicidin and defensins by histone deacetylase inhibitors: A potential treatment for multi-drug resistant infectious diseases. *Peptides*, 140, 170527. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170527>
374. Rodríguez-Salgado, M. (2018). Frecuencia de infecciones asociadas a la atención de la salud en los principales sistemas de información de México. *Boletín CONAMED - OPS*, 3(17).
375. Rohde, M. (2019). The Gram-positive bacterial cell wall. *Microbiology spectrum*, 7(3), 7-3.
376. Romero-Calle, D., Guimarães Benevides, R., Góes-Neto, A., & Billington, C. (2019). Bacteriophages as Alternatives to Antibiotics in Clinical Care. *Antibiotics*, 8(3). <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030138>

377. Rončević, T., Puizina, J., & Tossi, A. (2019). Antimicrobial Peptides as Antilfective Agents in Pre-Post-Antibiotic Era? *International journal of molecular sciences*, 20(22), 5713.
378. Roope, L. S., Smith, R. D., Pouwels, K. B., Buchanan, J., Abel, L., Eibich, P., . . . Robotham, J. V. (2019). The challenge of antimicrobial resistance: what economics can contribute. *Science*, 364(6435), eaau4679.
379. Rose, T., Verbeken, G., Vos, D. D., Merabishvili, M., Vaneechoutte, M., Lavigne, R., . . . Pirnay, J.-P. (2014). Experimental phage therapy of burn wound infection: difficult first steps. *International journal of burns and trauma*, 4(2), 66-73.
380. Rose Vineer, H., Ellse, L., & Wall, R. (2017). Climate Change and Arthropod Ectoparasites and Vectors of Veterinary Importance. *Global Climate Change and Terrestrial Invertebrates*, 111-125.
381. Ruckenstein, C., Lang, S., Poschenel, A., Eidenberger, A., Baral, P. K., Kohút, P., . . . Turnowsky, F. (2007). Characterization of Squalene Epoxidase of *Saccharomyces cerevisiae* by Applying Terbinafine-Sensitive Variants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(1), 275-284. <https://doi.org/10.1128/aac.00988-06>
382. Rudramurthy, S. M., Shankarnarayan, S. A., Dogra, S., Shaw, D., Mushtaq, K., Paul, R. A., . . . Chakrabarti, A. (2018). Mutation in the Squalene Epoxidase Gene of *Trichophyton interdigitale* and *Trichophyton rubrum* Associated with Allylamine Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 62(5). <https://doi.org/10.1128/aac.02522-17>
383. Saha, S., Das, P., & BoseDasgupta, S. (2020). "It Takes Two to Tango": Role of Neglected Macrophage Manipulators Coronin 1 and Protein Kinase G in Mycobacterial Pathogenesis [Mini Review]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10.
384. Salehi, B., Zucca, P., Orhan, I. E., Azzini, E., Adetunji, C. O., Mohammed, S. A., . . . Ahmad, Z. (2019). Allicin and health: A comprehensive review. *Trends in Food Science & Technology*, 86, 502-516. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.03.003>
385. Samael Olascoaga-Del, A. K., Sánchez-Evangelista, G., Carmona-Navarrete, I., Galicia-Sánchez, M. D. C., Gómez-Luna, A., Islas-Arrollo, S. J., & Castañeda-Sánchez, J. I. (2018). [Péptidos antimicrobianos, una alternativa prometedora para el tratamiento de enfermedades infecciosas]. *Gac Med Mex*, 154(6), 681-688. <https://doi.org/10.24875/GMM.18003445>
386. Samura Masaru, K. Y., Tashiro Sho, Moriyama Hiromu, Hamamura Yuna, Takahata Isamu, Kawabe Rina, Enoki Yuki, Taguchi Kazuaki, Takesue Yoshio, Matsumoto Kazuaki. (2022). Efficacy and Safety of Daptomycin versus Vancomycin for Bacteremia Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus*. *Pharmaceutics*, 14(4).
387. Sarkar, P., & Haldar, J. (2019). Glycopeptide antibiotics. In *Antibiotic Drug Resistance* (pp. 73-95). Wiley.
388. Saxena, P., Joshi, Y., Rawat, K., & Bisht, R. (2019). Biofilms: Architecture, Resistance, Quorum Sensing and Control Mechanisms. *Indian Journal of Microbiology*, 59(1), 3-12. <https://doi.org/10.1007/s12088-018-0757-6>
389. Schaenzer, A. J., & Wright, G. D. (2020). Antibiotic Resistance by Enzymatic Modification of Antibiotic Targets. *Trends in Molecular Medicine*, 26(8), 768-782. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.05.001>
390. Schapira, M., Calabrese, M. F., Bullock, A. N., & Crews, C. M. (2019). Targeted protein degradation: expanding the toolbox. *Nature Reviews Drug Discovery*, 18(12), 949-963. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0047-y>

391. Schlechte, J., Skalosky, I., Geuking, M. B., & McDonald, B. (2022). Longdistance relationships - regulation of systemic host defense against infections by the gut microbiota. *Mucosal Immunology*, 15(5), 809-818. <https://doi.org/10.1038/s41385-022-00539-2>
392. Schmelcher, M., Donovan, D. M., & Loessner, M. J. (2012). Bacteriophage endolysins as novel antimicrobials. *Future microbiology*, 7(10), 1147-1171.
393. Schulz, J. D., Moser, W., Hürlimann, E., & Keiser, J. (2018). Preventive Chemotherapy in the Fight against Soil-Transmitted Helminthiasis: Achievements and Limitations. *Trends in Parasitology*, 34(7), 590-602. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.04.008>
394. Schumann, P. (2011). Peptidoglycan structure. In *Methods in Microbiology* (Vol. 38, pp. 101-129). Elsevier.
395. Semenova, E., & Severinov, K. (2016). Come Together: CRISPR-Cas Immunity Senses the Quorum. *Molecular Cell*, 64(6), 1013-1015. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.11.037>
396. Shah, N. J. (2019). Antisense Oligonucleotides. In G. M. Raj & R. Raveendran (Eds.), *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology: Volume 1: General and Molecular Pharmacology: Principles of Drug Action* (pp. 407-411). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9779-1_33
397. Shahzadi, I., & Shah, M. (2015). Acylated flavonol glycosides from *Tagetes minuta* with antibacterial activity [Original Research]. *Frontiers in Pharmacology*, 6. 398. Sharifi-Rad, J., Cristina Cirone Silva, N., Jantwal, A., D. Bhatt, I., Sharopov, F., C. Cho, W., . . . Martins, N. (2019). Therapeutic Potential of Allicin-Rich Garlic Preparations: Emphasis on Clinical Evidence toward Upcoming Drugs Formulation. *Applied Sciences*, 9(24). <https://doi.org/10.3390/app9245555>
399. Sharma, V., von Ossowski, I., & Krishnan, V. (2021). Exploiting pilusmediated bacteria-host interactions for health benefits. *Molecular Aspects of Medicine*, 81, 100998. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.100998>
400. Sharun, K., Shyamkumar, T. S., Aneesha, V. A., Dhama, K., Pawde, A. M., & Pal, A. (2019). Current therapeutic applications and pharmacokinetic modulations of ivermectin. *Veterinary world*, 12(8), 1204-1211. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1204-1211>
401. Shim, H. I., Song, D. J., Shin, C. M., Yoon, H., Park, Y. S., Kim, N., & Lee, D. H. (2019). Inhibitory Effects of β -caryophyllene on *Helicobacter pylori* Infection: A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Study. *kjg*, 74(4), 199-204. <https://doi.org/10.4166/kjg.2019.74.4.199>
402. Shutter, M. C., & Akhondi, H. (2021). *Tetracycline*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
403. Sihra, N., Goodman, A., Zakri, R., Sahai, A., & Malde, S. (2018). Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nature Reviews Urology*, 15(12), 750-776. <https://doi.org/10.1038/s41585-0180106-x>
404. Sikdar, R., & Elias, M. (2020). Quorum quenching enzymes and their effects on virulence, biofilm, and microbiomes: a review of recent advances. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 18(12), 1221-1233. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1794815>
405. Silago, V., Kovacs, D., Samson, H., Seni, J., Matthews, L., Oravcová, K., . . . Mshana, S. E. (2021). Existence of Multiple ESBL Genes among Phenotypically Confirmed ESBL Producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* Concurrently Isolated from Clinical, Colonization and Contamination Samples from Neonatal Units at Bugando Medical Center, Mwanza, Tanzania. *Antibiotics*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050476>

406. Silberman, J., & Taylor, A. (2020). Carbamate toxicity. *StatPearls [Internet]*.
407. Simmons, M., Bond, M. C., Koskella, B., Drescher, K., Bucci, V., & Nadell, C. D. (2019). Biofilm structure promotes coexistence of phage-resistant and phagesusceptible bacteria. *bioRxiv*, 552265. <https://doi.org/10.1101/552265>
408. Singh, S., Singh, S. K., Chowdhury, I., & Singh, R. (2017). Understanding the Mechanism of Bacterial Biofilms Resistance to Antimicrobial Agents. *The open microbiology journal*, 11, 53-62. <https://doi.org/10.2174/1874285801711010053>
409. Sinsinwar, S., & Vadivel, V. (2020). Catechin isolated from cashew nut shell exhibits antibacterial activity against clinical isolates of MRSA through ROS-mediated oxidative stress. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(19), 8279-8297. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10853-z>
410. Sivakanthan, S., Rajendran, S., Gamage, A., Madhujith, T., & Mani, S. (2020). Antioxidant and antimicrobial applications of biopolymers: A review. *Food Research International*, 136, 109327. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109327>
411. Solanki, V., Tiwari, M., & Tiwari, V. (2018). Host-bacteria interaction and adhesin study for development of therapeutics. *International Journal of Biological Macromolecules*, 112, 54-64. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.01.151>
412. Speck, P., & Smithyman, A. (2015). Safety and efficacy of phage therapy via the intravenous route. *FEMS Microbiology Letters*, 363(3). <https://doi.org/10.1093/femsle/fnv242>
413. Srivastava, S., Mishra, J., Gupta, A. K., Singh, A., Shankar, P., & Singh, S. (2017). Laboratory confirmed miltefosine resistant cases of visceral leishmaniasis from India. *Parasites & Vectors*, 10(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s13071-0171969-z>
414. Staines, H. M., Burrow, R., Teo, B. H.-Y., Chis Ster, I., Kremsner, P. G., & Krishna, S. (2017). Clinical implications of Plasmodium resistance to atovaquone/proguanil: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(3), 581-595. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx431>
415. Stijlemans, B., Caljon, G., Van Den Abbeele, J., Van Genderachter, J. A., Magez, S., & De Trez, C. (2016). Immune Evasion Strategies of Trypanosoma brucei within the Mammalian Host: Progression to Pathogenicity [10.3389/fimmu.2016.00233]. *Frontiers in Immunology*, 7, 233.
416. Stokes, J. M., Lopatkin, A. J., Lobritz, M. A., & Collins, J. J. (2019). Bacterial metabolism and antibiotic efficacy. *Cell metabolism*, 30(2), 251-259.
417. Striednig, B., & Hilbi, H. (2022). Bacterial quorum sensing and phenotypic heterogeneity: how the collective shapes the individual. *Trends in Microbiology*, 30(4), 379-389. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.09.001>
418. Sultan, I., Rahman, S., Jan, A. T., Siddiqui, M. T., Mondal, A. H., & Haq, Q. M. R. (2018). Antibiotics, resistome and resistance mechanisms: a bacterial perspective. *Frontiers in microbiology*, 9, 2066.
419. Sun, X., & Wu, J. (2017). Food derived anti-adhesive components against bacterial adhesion: Current progresses and future perspectives. *Trends in Food Science & Technology*, 69, 148-156. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.09.002>
420. Sun, Y., & Shang, D. (2015). Inhibitory effects of antimicrobial peptides on lipopolysaccharide-induced inflammation. *Mediators of inflammation*, 2015.

421. Sundar, S., Chakravarty, J., & Meena, L. P. (2019). Leishmaniasis: treatment, drug resistance and emerging therapies. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 7(1), 1-10. <https://doi.org/10.1080/21678707.2019.1552853>
422. Sunderkötter, C., Aebischer, A., Neufeld, M., Löser, C., Kreuter, A., Bialek, R., . . . Feldmeier, H. (2019). Increase of scabies in Germany and development of resistant mites? Evidence and consequences. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 17(1), 15-23. <https://doi.org/10.1111/ddg.13706>
423. Sweeney, A., Russell, J. J., & Russell, E. (2019). Scabies and Head Lice. In J. J. Russell & E. F. Ryan Jr (Eds.), *Common Dermatologic Conditions in Primary Care* (pp. 117-129). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/9783-030-18065-2_12
424. Tahir, F., Arif, T. B., Ahmed, J., Shah, S. R., & Khalid, M. (2020). Antituberculous effects of statin therapy: a review of literature. *Cureus*, 12(3).
425. Tao, P., Wu, X., & Rao, V. (2018). Unexpected evolutionary benefit to phages imparted by bacterial CRISPR-Cas9. *Sci Adv*, 4(2), eaar4134. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aar4134>
426. Tačić, A., Nikolić, V., Nikolić, L., & Savić, I. (2017). Antimicrobial sulfonamide drugs. *Advanced technologies*, 6(1), 58-71.
427. *The Antimicrobial Peptide Database*. (2021). The Antimicrobial Peptide Database.
428. Thiam, H. R., Wong, S. L., Wagner, D. D., & Waterman, C. M. (2020). Cellular Mechanisms of NETosis. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 36(1), 191-218. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-020520-111016> 429. Thomas, C., Coates, S. J., Engelman, D., Chosidow, O., & Chang, A. Y. (2020). Ectoparasites: Scabies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82(3), 533-548. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.109>
430. Thomas, C. M., & Timson, D. J. (2020). The Mechanism of Action of Praziquantel: Can New Drugs Exploit Similar Mechanisms? *Current Medicinal Chemistry*, 27(5), 676-696. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180926145537> 431. Tooke, C. L., Hincliffe, P., Bragginton, E. C., Colenso, C. K., Hirvonen, V. H. A., Takebayashi, Y., & Spencer, J. (2019). β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *Journal of Molecular Biology*, 431(18), 3472-3500. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.002>
432. Torres-Barceló, C. (2018). Phage Therapy Faces Evolutionary Challenges. *Viruses*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/v10060323>
433. Torres-Guerrero, E., Quintanilla-Cedillo, M. R., Ruiz-Esmenjaud, J., & Arenas, R. (2017). Leishmaniasis: a review. *F1000Research*, 6, 750-750. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11120.1>
434. Toth, P. P., & Banach, M. (2019). Statins: Then and Now. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 15(1), 23-31. <https://doi.org/10.14797/mdcj-15-1-23>
435. Tsou, L. K., Yount, J. S., & Hang, H. C. (2017). Epigallocatechin-3-gallate inhibits bacterial virulence and invasion of host cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25(11), 2883-2887. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.03.023>
436. Téllez, J., Romero, I., Romanha, A. J., & Steindel, M. (2019). Drug transporter and oxidative stress gene expression in human macrophages infected with benznidazole-sensitive and naturally benznidazole-resistant *Trypanosoma cruzi* parasites treated with benznidazole. *Parasites & Vectors*, 12(1), 262. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3485-9>
437. Ulloa, E. R., Uchiyama, S., Gillespie, R., Nizet, V., & Sakoulas, G. (2021). Ticagrelor Increases Platelet-Mediated *Staphylococcus aureus* Killing,

- Resulting in Clearance of Bacteremia. *The Journal of Infectious Diseases*, 224(9), 1566-1569. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab146>
438. Vahedi Shahandashti, R., & Lass-Flörl, C. (2019). Antifungal resistance in *Aspergillus terreus*: A current scenario. *Fungal Genetics and Biology*, 131, 103247. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fgb.2019.103247>
439. Vale, N., Gouveia Maria, J., Rinaldi, G., Brindley Paul, J., Gärtner, F., & Correia da Costa José, M. Praziquantel for Schistosomiasis: Single-Drug Metabolism Revisited, Mode of Action, and Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(5), e02582-02516. <https://doi.org/10.1128/AAC.02582-16>
440. Van Belleghem, J. D., Dąbrowska, K., Vanechoutte, M., & Barr, J. J. (2019). Phage Interaction with the Mammalian Immune System. In A. Górski, R. Międzybrodzki, & J. Borysowski (Eds.), *Phage Therapy: A Practical Approach* (pp. 91-122). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-03026736-0_4
441. Van Gerven, N., Van der Verren, S. E., Reiter, D. M., & Remaut, H. (2018). The Role of Functional Amyloids in Bacterial Virulence. *Journal of Molecular Biology*, 430(20), 3657-3684. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jmb.2018.07.010>
442. Van Hecke, K., Briers, Y., Voet, A., Lavigne, R., & Van Meervelt, L. (2008). Structural analysis of a KMV36C bacteriophage endolysin: crystallization and preliminary X-ray diffraction. CW-studiegroepen Kristal-en Structuuronderzoek; Chemie van de Vaste Stof en Materiaalkunde; NVK-werkgroepen Eiwitkristallografie en Poederdiffractie,
443. Venkatasubban, K. S., Johnson, J. L., Thomas, J. L., Fauq, A., Cusack, B., & Rosenberry, T. L. (2018). Decarbamylation of acetylcholinesterases is markedly slowed as carbamoyl groups increase in size. *Archives of biochemistry and biophysics*, 655, 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.08.006>
444. Venkatesh Kumar, R., Singh, R. P., & Mishra, P. (2019). Endophytes as emphatic communication barriers of quorum sensing in Gram-positive and Gramnegative bacteria—a review. *Environmental Sustainability*, 2(4), 455-468. <https://doi.org/10.1007/s42398-019-00079-9>
445. Verma, R., Das, A., Sarmah, D. K., Narzary, P. R., Sharma, S., Kaman, P. K., . . . Baruah, J. P. (2021). A review article: Anti-quorum sensing agents as a potential replacement for antibiotics in Phytobacteriology.
446. Veronica, J., Chandrasekaran, S., Dayakar, A., Devender, M., Prajapati, V. K., Sundar, S., & Maurya, R. (2019). Iron superoxide dismutase contributes to miltefosine resistance in *Leishmania donovani*. *The FEBS Journal*, 286(17), 3488-3503. <https://doi.org/10.1111/febs.14923>
447. Verweij, P. E., Chowdhary, A., Melchers, W. J. G., & Meis, J. F. (2015). Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*: Can We Retain the Clinical Use of Mold-Active Antifungal Azoles? *Clinical Infectious Diseases*, 62(3), 362-368. <https://doi.org/10.1093/cid/civ885>
448. Vlaminck, J., Cools, P., Albonico, M., Ame, S., Chanthapaseuth, T., Viengxay, V., . . . Levecke, B. (2020). Piloting a surveillance system to monitor the global patterns of drug efficacy and the emergence of anthelmintic resistance in soil-transmitted helminth control programs: a Starworms study protocol. *Gates open research*, 4, 28-28. <https://doi.org/10.12688/gatesopenres.13115.1>

449. Vu, K., Thompson, G. R., III, Roe, C. C., Sykes, J. E., Dreibe, E. M., Lockhart, S. R., . . . Gelli, A. (2018). Flucytosine resistance in *Cryptococcus gattii* is indirectly mediated by the FCY2-FCY1-FUR1 pathway. *Medical Mycology*, *56*(7), 857-867. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx135>
450. Vázquez, R., García, E., & García, P. (2018). Phage lysins for fighting bacterial respiratory infections: a new generation of antimicrobials. *Frontiers in immunology*, *9*, 2252.
451. Wachino, J.-I., Doi, Y., & Arakawa, Y. (2020). Aminoglycoside Resistance: Updates with a Focus on Acquired 16S Ribosomal RNA Methyltransferases. *Infectious Disease Clinics*, *34*(4), 887-902. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2020.06.002>
452. Wachtel, A., Guo, A., Sagorin, Z., & Etti, E. O16 Serotype O Antigen Expression in *Escherichia coli* K-12 May Confer Resistance Against T4 Bacteriophage Infection by Preventing Adsorption.
453. Wang, G. (2017). *Antimicrobial peptides: discovery, design and novel therapeutic strategies*. Cabi.
454. Wang, J., Dou, X., Song, J., Lyu, Y., Zhu, X., Xu, L., . . . Shan, A. (2019). Antimicrobial peptides: Promising alternatives in the post feeding antibiotic era. *Medicinal Research Reviews*, *39*(3), 831-859. <https://doi.org/10.1002/med.21542>
455. Wang, J., Song, J., Yang, Z., He, S., Yang, Y., Feng, X., . . . Shan, A. (2019). Antimicrobial peptides with high proteolytic resistance for combating gramnegative bacteria. *Journal of medicinal chemistry*, *62*(5), 2286-2304.
456. Wang, J.-W., Kuo, C.-H., Kuo, F.-C., Wang, Y.-K., Hsu, W.-H., Yu, F.-J., . . . Wu, D.-C. (2019). Fecal microbiota transplantation: Review and update. *Journal of the Formosan Medical Association*, *118*, S23-S31. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ifma.2018.08.011>
457. Wang, Z.-J., & Heinbockel, T. (2018). Essential Oils and Their Constituents Targeting the GABAergic System and Sodium Channels as Treatment of Neurological Diseases. *Molecules*, *23*(5). <https://doi.org/10.3390/molecules23051061>
458. Werneburg Glenn, T., Thanassi David, G., & Donnenberg Michael, S. (2018). Pili Assembled by the Chaperone/Usher Pathway in *Escherichia coli* and *Salmonella*. *EcoSal Plus*, *8*(1). <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.ESP-0007-2017>
459. Whitmore, M. A., Li, H., Lyu, W., Khanam, S., & Zhang, G. (2022). Epigenetic Regulation of Host Defense Peptide Synthesis: Synergy Between Histone Deacetylase Inhibitors and DNA/Histone Methyltransferase Inhibitors. *Frontiers in Immunology*, *13*, 874706.
460. Wiedemar, N., Graf, F. E., Zwyer, M., Ndomba, E., Kunz Renggli, C., Cal, M., . . . Mäser, P. (2018). Beyond immune escape: a variant surface glycoprotein causes suramin resistance in *Trypanosoma brucei*. *Molecular Microbiology*, *107*(1), 57-67. <https://doi.org/10.1111/mmi.13854>
461. Wilkinson, E. M., Ilhan, Z. E., & Herbst-Kralovetz, M. M. (2018). Microbiota–drug interactions: Impact on metabolism and efficacy of therapeutics. *Maturitas*, *112*, 53-63. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.03.012>
462. Williamson, M. S., Denholm, I., Bell, C. A., & Devonshire, A. L. (1993). Knockdown resistance (kdr) to DDT and pyrethroid insecticides maps to a sodium channel gene locus in the housefly (*Musca domestica*). *Molecular and General Genetics MGG*, *240*(1), 17-22. <https://doi.org/10.1007/BF00276878>
463. Wong, S. L., Demers, M., Martinod, K., Gallant, M., Wang, Y., Goldfine, A. B., . . . Wagner, D. D. (2015). Diabetes primes neutrophils to undergo NETosis, which

- impairs wound healing. *Nature Medicine*, 21(7), 815-819.
<https://doi.org/10.1038/nm.3887>
464. World Bank. (2017). *Drug-resistant infections: a threat to our economic future*. World Bank.
465. World Health, O. (2003). *Prevención de las infecciones nosocomiales: guía práctica*.
466. World Health Organization, W. (2014). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. World Health Organization.
467. World Health Organization, W. (2016). Health care-associated infections fact sheet. ND <http://tinyurl.com/d2qwn9m> (accessed 13 December 2016). 468. World Health Organization, W. (2018). *Antimicrobial Resistance*.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
469. World Health Organization, W. (2019). New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis. *Joint News Release*, 29.
470. Wortelboer, K., Nieuwdorp, M., & Herrema, H. (2019). Fecal microbiota transplantation beyond *Clostridioides difficile* infections. *EBioMedicine*, 44, 716-729.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.066>
471. Wright, A., Hawkins, C. H., Ånggård, E. E., & Harper, D. R. (2009). A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. *Clinical Otolaryngology*, 34(4), 349-357.
<https://doi.org/10.1111/j.17494486.2009.01973.x>
472. Wright, R. C. T., Friman, V.-P., Smith, M. C. M., & Brockhurst, M. A. (2019). Resistance Evolution against Phage Combinations Depends on the Timing and Order of Exposure. *mBio*, 10(5), e01652-01619.
<https://doi.org/10.1128/mBio.01652-19>
473. Wyllie, S., Foth, B. J., Kelner, A., Sokolova, A. Y., Berriman, M., & Fairlamb, A. H. (2015). Nitroheterocyclic drug resistance mechanisms in *Trypanosoma brucei*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(3), 625-634.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkv376>
474. Xu, D., & Lu, W. (2020). Defensins: A double-edged sword in host immunity. *Frontiers in immunology*, 11, 764.
475. Yakubu, M. A., Abraham, N. S., & Bessac, B. F. (2017). Lindane (GammaHexachlorocyclohexane) Exposure Impairs [Ca²⁺]_i-Mediated Vascular Reactivity
[\[https://doi.org/10.1096/fasebj.31.1_supplement.lb628\]](https://doi.org/10.1096/fasebj.31.1_supplement.lb628). *The FASEB Journal*, 31(S1), lb628-lb628.
https://doi.org/https://doi.org/10.1096/fasebj.31.1_supplement.lb628
476. Yamada, T., Maeda, M., Alshahni, M. M., Tanaka, R., Yaguchi, T., Bontems, O., . . . Monod, M. (2017). Terbinafine Resistance of *Trichophyton* Clinical Isolates Caused by Specific Point Mutations in the Squalene Epoxidase Gene. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(7), e00115-00117.
<https://doi.org/10.1128/aac.00115-17>
477. Yamamoto, T., Umegawa, Y., Tsuchikawa, H., Hanashima, S., Matsumori, N., Funahashi, K., . . . Murata, M. (2019). The Amphotericin B–Ergosterol Complex Spans a Lipid Bilayer as a Single-Length Assembly. *Biochemistry*, 58(51), 51885-51896.
478. Yan, Y., Li, Y., Zhang, Z., Wang, X., Niu, Y., Zhang, S., . . . Ren, C. (2021). Advances of peptides for antibacterial applications. *Colloids and Surfaces B:*

Biointerfaces, 202, 111682.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111682>

479. Yan, Z., Yin, M., Chen, J., & Li, X. (2020). Assembly and substrate recognition of curli biogenesis system. *Nature Communications*, 11(1), 241. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14145-7>
480. Yoshimizu, M. H., Padgett, K., & Kramer, V. (2019). Surveillance of a kdr Resistance Mutation in *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae) and *Culex quinquefasciatus* in California. *Journal of Medical Entomology*, 57(2), 645-648. <https://doi.org/10.1093/jme/tjz208>
481. Yuan, L., Zhang, S., Wang, Y., Li, Y., Wang, X., & Yang, Q. (2018). Surfactin Inhibits Membrane Fusion during Invasion of Epithelial Cells by Enveloped Viruses. *Journal of Virology*, 92(21), e00809-00818. <https://doi.org/10.1128/JVI.00809-18>
482. Yuan, T., Yan, F., Ying, M., Cao, J., He, Q., Zhu, H., & Yang, B. (2018). Inhibition of ubiquitin-specific proteases as a novel anticancer therapeutic strategy. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1080.
483. Yuliani, H., Perdani, M. S., Savitri, I., Manurung, M., Sahlan, M., Wijanarko, A., & Hermansyah, H. (2018). Antimicrobial activity of biosurfactant derived from *Bacillus subtilis* C19. *Energy Procedia*, 153, 274-278. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.egypro.2018.10.043>
484. Zainal, M., Mohamad Zain, N., Mohd Amin, I., & Ahmad, V. N. (2021). The antimicrobial and antibiofilm properties of allicin against *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* – A therapeutic potential for denture stomatitis. *The Saudi Dental Journal*, 33(2), 105-111. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2020.01.008>
485. Zalewska-Piątek, B. M., & Piątek, R. J. (2019). Alternative treatment approaches of urinary tract infections caused by uropathogenic *Escherichia coli* strains-Review. *Acta Biochimica Polonica*, 66(2), 129-138.
486. Zatterale, F., Longo, M., Naderi, J., Raciti, G. A., Desiderio, A., Miele, C., & Beguinot, F. (2020). Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes [Review]. *Frontiers in Physiology*, 10.
487. Zhang, G., Tan, Y., Yu, T., Wang, S., Liu, L., & Li, C. (2021). Synergistic antibacterial effects of reuterin and catechin against *Streptococcus mutans*. *LWT*, 139, 110527. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.110527>
488. Zhang, J., Feng, T., Wang, J., Wang, Y., & Zhang, X.-H. (2019). The Mechanisms and Applications of Quorum Sensing (QS) and Quorum Quenching (QQ). *Journal of Ocean University of China*, 18(6), 1427-1442. <https://doi.org/10.1007/s11802-019-4073-5>
489. Zhang, J., Li, L., Lv, Q., Yan, L., Wang, Y., & Jiang, Y. (2019). The Fungal CYP51s: Their Functions, Structures, Related Drug Resistance, and Inhibitors [Review]. *Frontiers in Microbiology*, 10(691). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00691>
490. Zhang, S., Liang, X., Gadd, G. M., & Zhao, Q. (2021). Marine MicrobialDerived Antibiotics and Biosurfactants as Potential New Agents against CatheterAssociated Urinary Tract Infections. *Marine Drugs*, 19(5). <https://doi.org/10.3390/md19050255>
491. Zhang, W., Lin, Z., Pang, S., Bhatt, P., & Chen, S. (2020). Insights into the biodegradation of lindane (γ -hexachlorocyclohexane) using a microbial system. *Frontiers in microbiology*, 11, 522.
492. Zhang, W., Zhang, Y., Luo, L., Huang, W., Shen, X., Dong, X., . . . Lu, H. (2020). Trends in prevalence and incidence of scabies from 1990 to 2017:

- findings from the global Burden of disease study 2017. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 813-816. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1754136>
493. Zhang, Y., Chen, Y., Lo, C., Zhuang, J., Angsantikul, P., Zhang, Q., . . . Zhang, L. (2019). Inhibition of Pathogen Adhesion by Bacterial Outer Membrane Coated Nanoparticles [<https://doi.org/10.1002/anie.201906280>]. *Angewandte Chemie International Edition*, 58(33), 11404-11408. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.201906280>
494. Zhao, H., Brooks, S. A., Eszterhas, S., Heim, S., Li, L., Xiong, Y. Q., . . . Bailey-Kellogg, C. (2020). Globally deimmunized lysostaphin evades human immune surveillance and enables highly efficacious repeat dosing. *Science advances*, 6(36), eabb9011.
495. Zhao, H., Verma, D., Li, W., Choi, Y., Ndong, C., Fiering, S. N., . . . Griswold, K. E. (2015). Depletion of T cell epitopes in lysostaphin mitigates antidrug antibody response and enhances antibacterial efficacy in vivo. *Chemistry & biology*, 22(5), 629-639.
496. Zhao, X., Yu, Z., & Ding, T. (2020). Quorum-Sensing Regulation of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *Microorganisms*, 8(3). <https://doi.org/10.3390/microorganisms8030425>
497. Zheng, D., Liwinski, T., & Elinav, E. (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research*, 30(6), 492-506. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>
498. Zhorov, B. S., & Dong, K. (2017). Elucidation of pyrethroid and DDT receptor sites in the voltage-gated sodium channel. *NeuroToxicology*, 60, 171-177. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.08.013>
499. Zou, Y., Ma, D., & Wang, Y. (2019). The PROTAC technology in drug development [<https://doi.org/10.1002/cbf.3369>]. *Cell Biochemistry and Function*, 37(1), 21-30. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cbf.3369>
500. Álvarez-Martínez, F. J., Barrajón-Catalán, E., Herranz-López, M., & Micol, V. (2021). Antibacterial plant compounds, extracts and essential oils: An updated review on their effects and putative mechanisms of action. *Phytomedicine*, 90, 153626. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153626>