

Resistencia Microbiana a los Antibióticos: un Problema de Salud Creciente

Microbial Resistance to Antibiotics: A Growing Health Problem

Yoel López Gamboa , Yoeldis Gamboa Pellicier , Yanet Rodríguez Cantillo ; y

Yanetzi L Artega Yanez 

Universidad Metropolitana de Ecuador.

La correspondencia sobre este artículo debe ser dirigida a: Yoel López Gamboa.

Email: yoel111975@gmail.com

Fecha de recepción: 29 de octubre de 2021.

Fecha de aceptación: 13 de enero de 2022.

¿Cómo citar este artículo? (Normas APA): López Gamboa, Y., Gamboa Pellicier, Y., Rodríguez Cantillo, Y., & Artega Yanez, Y.L. (2022). Resistencia Microbiana a los Antibióticos: un Problema de Salud Creciente. *Revista Científica Hallazgos21*, 7(1), 103-114. <http://revistas.pucese.edu.ec/hallazgos21/>

Revista Científica Hallazgos21. ISSN 2528-7915. **Indexada en DIALNET PLUS, REDIB y LATINDEX Catálogo 2.0.**

Periodicidad: cuatrimestral (marzo, julio, noviembre).

Director: José Suárez Lezcano. Teléfono: (593)(6) 2721459, extensión: 163.

Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Sede Esmeraldas. Calle Espejo, Subida a Santa Cruz, Esmeraldas. CP 08 01 00 65. Email: revista.hallazgos21@pucese.edu.ec. <http://revistas.pucese.edu.ec/hallazgos21>

Resumen

La farmacorresistencia antimicrobiana constituye hoy un desafío a enfrentar por los sistemas de salud a nivel internacional, debido a que el uso y abuso de los antibióticos ha generado varios mecanismos de resistencia por parte de los microorganismos patógenos y no patógenos. El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión del estado actual de la resistencia de los microorganismos patógenos a la terapia antimicrobiana. Se realizó una búsqueda de la literatura existente en base de datos PubMed, SciELO, Dialnet y Google Académico, con los términos de búsqueda Farmacorresistencia, Antibióticos y Resistencia Microbiana. La revisión se realizó en los idiomas inglés y español. Se encontraron 60 artículos, de los cuales 29 fueron tomados en consideración por abordar con mayor integralidad el tema en cuestión. Se muestran las tendencias en cuanto a las investigaciones dirigidas a combatir el fenómeno de la resistencia antimicrobiana, dentro de las cuales se destacan el desarrollo de péptidos antimicrobianos, uso de nanopartículas, usos de bacteriófagos y el desarrollo de probióticos. Se señalan, además, los principales mecanismos de resistencia desarrollados por los microorganismos, resaltando la hidrólisis, eflujo, modificación de receptores, fosforilación, acetilación y nucleotidilación. Destacan dentro de los microorganismos que han desarrollado mecanismos de farmacorresistencia la *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*. Se concluye que la farmacorresistencia no constituye solamente un problema de salud,

sino un fenómeno global que debe ser atendido con urgencia por parte de los gobernantes, políticos, personal sanitario y ciudadanos comunes de manera general.

Palabras clave: antibióticos; farmacorresistencia; resistencia microbiana.

Summary

Antimicrobial drug resistance today constitutes a challenge to be faced by health systems at the international level, because the use and abuse of antibiotics has generated various resistance mechanisms by pathogenic and non-pathogenic microorganisms. The objective of the present work was to carry out a review of the current state of the resistance of pathogenic microorganisms to antimicrobial therapy. A search of the existing literature was carried out in the PubMed, SciELO, Dialnet and Academic Google databases, with the search terms Pharmaco-resistance, Antibiotics and Microbial Resistance. The review was carried out in the English and Spanish languages. 60 articles were found, of which 29 were taken into consideration to address the issue in question more comprehensively. Trends in research aimed at combating the phenomenon of antimicrobial resistance are shown, among which the following stand out: development of antimicrobial peptides, use of nanoparticles, uses of bacteriophages, and development of probiotics. The main resistance mechanisms developed by microorganisms are also pointed out, highlighting hydrolysis, efflux, modification of receptors, phosphorylation, acetylation and nucleotidylation. Among the microorganisms that have developed drug

resistance mechanisms, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* stand out. It is concluded that drug resistance is not only a health problem, but a global phenomenon that must be addressed urgently by government officials, politicians, health personnel and ordinary citizens in general.

Keywords: antibiotics; drug resistance; microbial resistance.

Resistencia Microbiana a los Antibióticos: un Problema de Salud Creciente

Los fármacos antimicrobianos constituyen la fundamental herramienta terapéutica con la que cuentan los prescriptores para tratar las patologías relacionadas con procesos infecciosos, lo que de manera general constituye una tesis irrefutable. No obstante, la adaptación de los microorganismos causantes de dichos procesos sépticos a las terapias farmacológica ha traído como consecuencia serios problemas, lo que constituye en la actualidad una alarma para la comunidad científica internacional de las ciencias de la salud y un desafío desde el punto de vista terapéutico (Angles, 2018).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), citada por Majumder et al. (2020), ha reconocido la farmacorresistencia como uno de los problemas de salud que más amenaza la salud humana. Según el Foro Económico Mundial y la OMS la resistencia a antibióticos es una amenaza por los siguientes elementos:

- 1) Impide nuestra capacidad de controlar las enfermedades infecciosas aumentando la morbimortalidad;
- 2) al reducir la eficacia terapéutica amenaza el progreso y lleva a considerar un dramático retroceso de la medicina moderna a la era preantibiótica;

- 3) mantiene a los pacientes en estado infeccioso facilitando la trasmisión de la enfermedad a otros individuos;
- 4) aumenta los costes de la atención de salud, y
- 5) amenaza la seguridad sanitaria y perjudica el comercio y la economía.

El aumento vertiginoso de la resistencia a los fármacos antimicrobianos independientemente de que representa un grave problema para los sistemas de salud a nivel mundial también compromete la seguridad alimentaria, el desarrollo de los países y sus sistemas económicos. Diferentes organizaciones internacionales como Las Naciones Unidas, la Organización Internacional de la Salud Animal, La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, entre otras han trazado diferentes estrategias con la intención de frenar dicha problemática, y actualmente se encuentra en fase de implementación por los diferentes países con la finalidad de impedir el regreso a la era pre- antibiótica (Angles, 2018).

El presente trabajo se realizó con el objetivo de abordar la problemática actual que representa la vertiginosa resistencia a la terapia antimicrobiana y a su vez ilustrar las fundamentales tendencias en las investigaciones que permitan frenar o minimizar dicho fenómeno.

Método

Se realizó un estudio documental en las bases de datos PubMed, SciELO, Dialnet y Google Académico, relacionada con la resistencia a los fármacos con efectos antimicrobiano, con los términos de búsqueda Farmacorresistencia, Antibióticos y Resistencia Microbiana. La revisión se realizó en los idiomas inglés y español. Se utilizó bibliografía de los últimos 5 años. Se encontraron 60 artículos con temáticas relacionadas, de los cuales 29 fueron tomados en consideración por abordar con

mayor integralidad el tema en cuestión, basados en los mecanismos de resistencia microbiana y las líneas de investigación en desarrollo para frenar la creciente tendencia de la farmacorresistencia.

Desarrollo

Las infecciones causadas por bacterias multirresistente han ido en aumento progresivamente hasta llegar a la actualidad a una situación límite prácticamente incontrolable. El centro de Prevención de Enfermedades de Estados Unidos ha informado que la resistencia antimicrobiana es causa de enfermedades infecciosas de 2 millones de personas al año, con una letalidad de 23 000 personas; otros estudios han confirmado que estos datos en países de bajos ingresos son mucho mayores, lo que ilustra la seriedad del problema relacionado con la resistencia a los medicamentos antimicrobianos, tanto para los sistemas de salud, como para la economía en general (Camou et al., 2017).

En el Reino Unido, otros estudios han estimado que de no controlarse este fenómeno de la resistencia a los antibióticos para el año 2050 podrían causar cerca de 10 millones de muertes anualmente, lo que sería muy superior a las muertes provocadas por cáncer, con daños a la economía mundial de 100 mil millones de dólares anualmente (Fernández et al., 2020).

En las últimas dos décadas prácticamente no se han podido incluir nuevos fármacos antimicrobianos como herramienta terapéutica para combatir enfermedades infecciosas, sobre todo contra gérmenes gramnegativos, debido al uso imprudente de estos fármacos y los elevados niveles de resistencia que se han registrado. La gravedad ha llegado a niveles tan significativo que las enterobacterias productoras de carbapenemasas resistentes a todos los fármacos betalactámicos y a otros grupos de antimicrobianos han

causado enfermedades infecciosas severas en pacientes con compromiso en su sistema inmunológico, prolongando las hospitalizaciones y aumentando las tasas de mortalidad entre un 24 y 70% (da Silva, Espinal, & Ramón, 2020).

La Asamblea General de las Naciones Unidas en su 71 sesión informó que la resistencia antimicrobiana se había convertido en una amenaza para el cumplimiento de las metas de su agenda aprobada para el 2030 sobre desarrollo sostenible, lo que constituyó un hecho de extraordinaria relevancia en la historia de este tipo de eventos, debido a que antes solo habían sido consideradas 3 amenazas para cumplir dichos propósitos: El Sida, el Ébola y las enfermedades crónicas no transmisibles. Dicha problemática también constituye un agravante en las debilitadas economías de los países en desarrollo (da Silva et al., 2020).

La resistencia microbiana en los países en vía de desarrollo creará particularmente un escenario desolador por el impacto que ello conllevará a los niveles de pobreza, debido a que un estudio reciente del Banco Mundial ha pronosticado que la resistencia de los gérmenes causante de enfermedades infecciosas traerá un impacto elevado sobre los niveles de pobreza en el que 24 millones de personas pobre pasarán a la pobreza extrema para el año 2030. Según estos estudios del Banco Mundial este problema hoy no solo es un problema de salud, sino que constituye una amenaza que afecta negativamente la economía y el desarrollo de los países (Camou et al., 2017; Rodríguez et al., 2021).

El problema actual de la farmacorresistencia ha devenido por la desmedida exposición de las bacterias tanto patógenas como las no patógenas al efecto de los antibióticos, una ilustración de este fenómeno lo constituye la evolución de las enzimas betalactamasas capaces de destruir

los antibióticos betalactámicos, identificándose actualmente 1000 enzimas diferentes con estas características, lo que excede diez veces las identificadas en el año 1990 (Bello, Cozme, Pacheco, Gallart, & Bello, 2018).

Desde los primeros usos de los antibióticos empezaron a aparecer los reportes de resistencia microbiana por parte de las bacterias a través de diferentes mecanismos. El descubridor de la penicilina y acreedor del Premio Nobel por dicho descubrimiento, Alexander Fleming, ya había realizado la observación de la posible resistencia de los microorganismos a dicho proceder terapéutico, no obstante, aproximadamente a los 10 años luego de la introducción a gran escala del mencionado fármaco se reportaron los primeros casos de resistencia (Chávez, 2020; Escobar, Ferro, Rocha, & León, 2020).

Una situación que también constituye una alarma en los momentos actuales es el cada vez mayor uso de los antimicrobianos en la ganadería, y en menor proporción y no por ello menos importante en la agricultura, lo que presupone cantidades cada vez mayor de la liberación de este grupo de sustancias al medio ambiente, provocando una presión selectiva a favor de los microorganismos resistentes. Investigaciones de autores con reconocida trayectoria científica como Hollis y Ahmed han evidenciado que cantidades que rondan el 80% de los antimicrobianos usados en Estados Unidos también son usados en la agricultura y la acuicultura, con la finalidad de acelerar el engorde y mejoramiento de dichos animales en su crianza y de este modo obtener mejores rendimientos y mayores resultados económicos, lo que ha contribuido a acrecentar el actual problema de la resistencia microbiana a los antibióticos (Giono, Santos, Morfín, Torres, & Alcántar, 2020).

Los consumidores de estos productos que contienen antibióticos ingieren cantidades subterapéuticas de los citados fármacos, que serían suficientes para desarrollar bacterias menos vulnerables a los tratamientos de antibióticos, los que a su vez son capaces de compartir genes que les confieren resistencia y de este modo se van obteniendo nuevos gémenes capaces de desarrollar multiresistencia, lo que conlleva al desarrollo de procesos infecciosos mucho más severos, capaces de provocar hasta la muerte (Angles, 2018; López, 2019).

El manejo de las enfermedades infecciosas se ha hecho cada vez más complejo producto de los diferentes mecanismos de resistencia a los antibióticos en los últimos años (como se muestra en la Tabla 1), lo que se ha agudizado por la falta de desarrollo de nuevas moléculas antimicrobiana. Desde el año 1987 no se comercializa un antibiótico totalmente nuevo y el período de resistencia de los gémenes se hace cada vez más corto (González, Maguiña, & González, 2019).

Existen microorganismos oportunistas que han desarrollado varios mecanismos de resistencias a los medicamentos antimicrobianos y que se encuentran con mucha frecuencia en los diferentes servicios hospitalarios formando parte de su hábitat natural, constituyendo la causa de las fundamentales infecciones nosocomiales; tal es el caso de la *Pseudomonas aeruginosa*, una bacteria Gram positiva que ha desarrollado capacidades adaptativas a diferentes medio ambiente y es causante de muchas de las infecciones respiratorias dentro de los servicios de hospitalización causando elevados niveles de mortalidad. Dentro de los grupos farmacológicos que se han descrito que dicha bacteria ha desarrollado mecanismos de resistencia sobre salen los beta lactámicos, las quinolonas y los aminoglucósidos (Furfaro,

Payne, & Chang, 2018; Pang, Raudonis, Glick, Lin, & Cheng, 2019).

Además de la *Pseudomona aeruginosa*, la OMS ha incluido a la *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*, al grupo de bacterias que con mayor probabilidad generan resistencia a los fármacos antimicrobianos, todos ellos pueden provocar infecciones nosocomiales y también a nivel comunitario (Lee et al., 2017; Pang et al., 2019; Ruiz & Cantón, 2016).

Dentro de las bacterias Gram negativas causante de las mayorías de la sepsis intrahospitalaria a nivel mundial destaca *Acinetobacter baumannii*, y que se conoce ha desarrollado diferentes mecanismos de resistencia a los antibióticos. Inicialmente esta bacteria había sido considerada como patógena de bajo grado, no obstante, por su elevada patogenicidad a nivel urinario, de la sangre y la piel se ha profundizado en sus mecanismos adaptativos que han permitido la resistencia a muchos fármacos antibióticos. Los más destacados mecanismos de resistencia de *Acinetobacter baumannii* son la modificación de enzimática de aminoglucósidos (fosfotransferasas, adeniltransferasas y acetiltransferasas), bombas de eflujo, defectos de permeabilidad, alteración de los sitios de destinos y desarrollo de beta lactamasas (Edwards et al., 2018; Lee et al., 2017).

Particular atención en este tema de la resistencia microbiana merece el tratamiento contra el cáncer, donde se han descrito mecanismos de multiresistencia asociado a diferentes mecanismos adaptativos dentro de los cuales se pueden citar alteraciones epigenéticas, desregulación del micro ARN, desregulación de los mecanismos de muerte celular, entre muchos otros; que conllevan a la ineficacia

terapéutica en este sentido, lo que obliga a la búsqueda cada vez más precisa de los diferentes mecanismos de resistencia para poder establecer tratamientos personalizados y de mayor efectividad particularmente en este tipo de patologías que incrementan su mortalidad aceleradamente a nivel mundial, hasta el punto de constituir una de las mayores causa de muerte en los países desarrollados (Assaraf et al., 2019; Liu et al., 2019).

El mecanismo de resistencia que adopta la desregulación del microARN se ha descrito que se corresponde con la presencia de vesículas llamadas exosomas, las que actúan modificando la información genética luego de la transcripción, lo que puede explicar la respuesta negativa de varios tumores cancerosos ante la terapia con medicamentos antimicrobianos (Mowla & Hashemi, 2021).

Unos de los propósitos de la estrategia mundial para la lucha contra la resistencia microbiana están relacionada con el desarrollo de antibióticos nuevos con la inversión de fondos de los estados, y la búsqueda de nuevas variantes de prevención y tratamientos menos propensos a la rápida resistencia microbiana.

Las fundamentales investigaciones y acciones podrán estar dirigidas a las siguientes áreas:

- ✓ Desarrollo de péptidos antimicrobianos, que son sustancias de origen natural o por síntesis químicas con actividad específica contra la membrana de las células procariota, Tal puede ser el caso de las bacteriocinas producidas por casi todas las bacterias, las cuales al ejercer una presión selectiva solo sobre una especie específica tendrían menos tendencia a desarrollar resistencia y se podrían administrar en combinaciones con otros antimicrobianos (Baindara & Mandal, 2019; Espina & González, 2020).

Tabla 1

Mecanismos de resistencia a algunos antibióticos

No.	Tipo de antibióticos (Ejemplos)	Mecanismo de resistencia
1	Beta Lactámicos (Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenems, Monobactámicos)	Hidrólisis, eflujo, modificación de receptores.
2	Aminoglucósidos (Gentamicina, Estreptomycin, Espectinomycin)	Fosforilación, acetilación, nucleotidilación, eflujo, modificación de receptores.
3	Tetraciclinas (Minociclina, Tigeciclina)	Mono oxidación, eflujo, modificación de receptores.
4	Macrólidos (Eritromicina, Azitromicina)	Hidrólisis, glicosilación, fosforilación, eflujo, modificación de receptores.
5	Lincosamidas (Clindamicina)	Nucleotidilación, eflujo, modificación de receptores.
6	Oxazolidinonas (Linezolid)	Eflujo, modificación de receptores.
7	Fenicoles (Cloranfenicol)	Acetilación, eflujo, modificación de receptores.
8	Quinolonas (Ciprofloxacina)	Acetilación, eflujo, modificación de receptores.
9	Pirimidas (Trimetoprim)	Eflujo, modificación de receptores.
10	Sulfonamidas (Sulfametoxazol)	Eflujo, modificación de receptores.
11	Rifamicinas (Rifampicina)	Ribosilación del ADP, Eflujo, modificación de receptores.
12	Lipopéptidos (Daptomicina)	Modificación de receptores.
13	Péptidos catiónicos (Colistina)	Eflujo, modificación de receptores.
14	Glicopéptidos (Vancomicina, Teicoplanina)	Reprogramación de la biosíntesis del péptidoglucano.

Fuente: Adaptado de González et al. (2019).

✓ Uso de nanopartículas como vehículo que traslade las moléculas de los antibióticos directamente al sitio donde ejercerá su efecto farmacológico, de manera que se garantice una mayor concentración del antibiótico en el sitio de acción y evitar la exposición del medicamento a otras bacterias, y con ellos minimizar el riesgo de resistencia. Se han desarrollado también nanopartículas que por si solas presentan marcados efectos antimicrobianos de amplio espectro, como es el caso de las nanopartículas de plata (Alabresm et al., 2020; Tang & Zheng, 2018).

✓ Usos de bacteriófagos (Virus que infectan las células de las bacterias produciendo lisis de las mismas), los cuales pueden actuar con mayor rapidez y eficiencia que los antibióticos, y su elevada especificidad le permitiría mantener invariable a otras especies bacteriana (Furfaro et al., 2018; Herridge et al., 2020).

✓ Desarrollo de probióticos con la finalidad de sustituir a los antibióticos, por la alta capacidad reguladora que estos presentan del microbiota intestinal, y la capacidad que han mostrado de regular el sistema inmunológico (Arenal & Cortes, 2020; Żółkiewicz et al., 2020).

✓ Implementación de acciones que garanticen el mayor conocimiento de los prescriptores de medicamentos sobre el uso eficiente y racional de los fármacos antimicrobianos.

✓ Elevar el nivel de percepción de riesgo de la población en general sobre las consecuencias negativa de la automedicación irresponsable de antimicrobianos y sus consecuencias en la farmacorresistencia (Hauyón González et al., 2019).

✓ Uso de otros mecanismos de profilaxis de procesos sépticos que no sea mediante el uso de medicamentos antimicrobianos que no conduzcan al dañino camino de la adaptación de los microorganismos (Fernández et al., 2016).

El plan de acción mundial propuesto por la OMS (Majumder et al., 2020), y acogido por otras organizaciones, establece 5 objetivos de trabajo con la finalidad de contrarrestar el cada vez mayor riesgo de resistencia a los antibióticos: "Mejorar la conciencia y el conocimiento sobre la resistencia sobre los antimicrobianos; reforzar la vigilancia y la investigación; reducir la incidencia de la infección; optimizar el uso de antimicrobianos, y

asegurar una financiación duradera" (p. 1249).

Dichos objetivos deben tener acciones claras y precisas en los planes tanto nacionales como internacionales, con la definición clara de los responsables, los que se traducen en ciudadanos, gobernantes, políticos, investigadores y personal de los sistemas de salud.

Conclusiones

El uso y abuso de los fármacos antimicrobianos ha generado un grave problema a nivel global, lo que presupone un fenómeno que debe ser atendido con prioridad tanto por el personal sanitario, como por los políticos y gobernantes, por el efecto que de ello se deriva, no solo para la salud de los seres humanos, sino para el impacto del medio ambiente y el desarrollo económico de los países, sobre todo para aquellos en vía de desarrollo. No se podrá lograr desarrollo sostenible, sin la implementación urgente de medidas que minimicen el impacto de la resistencia antimicrobiana, fenómeno que hoy constituye una seria amenaza para la vida humana.

Referencias

- Alabresm, A., Chen, Y. P., Wichter-Chandler, S., Lead, J., Benicewicz, B. C., & Decho, A. W. (2020). Nanoparticles as antibiotic-delivery vehicles (ADVs) overcome resistance by MRSA and other MDR bacterial pathogens: The grenade hypothesis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 22, 811-817. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.06.023>
- Angles, E. (2018). Uso racional de antimicrobianos y resistencia bacteriana: ¿hacia dónde vamos? *Revista Médica Herediana*, 29(1), 3-4. <https://doi.org/10.20453/rmh.v29i1.3253>
- Arenal, J. M. C., & Cortes, G. B. (2020). Actualización en probióticos, prebióticos y simbióticos para el médico de familia (I). *Medicina general*, 9(5), 5.
- Assaraf, Y. G., Brozovic, A., Gonçalves, A. C., Jurkovicova, D., Linē, A., Machuqueiro, M., ... Vasconcelos, M. H. (2019). The multi-factorial nature of clinical multidrug resistance in cancer. *Drug Resistance Updates: Reviews and Commentaries in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy*, 46, 100645. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2019.100645>
- Baindara, P., & Mandal, S. M. (2019). Antimicrobial Peptides and Vaccine Development to Control Multi-drug Resistant Bacteria. *Protein and Peptide Letters*, 26(5), 324-331. <https://doi.org/10.2174/0929866526666190228162751>
- Bello-Fernández, Z. L., Cozme-Rojas, Y., Pacheco-Pérez, Y., Gallart-Cruz, A., & Bello-Rojas, A. B. (2018). Resistencia antimicrobiana en embarazadas con urocultivo positivo. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*, 43(4), Article 4. <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1433>
- Camou, T., Zunino, P., Hortal, M., Camou, T., Zunino, P., & Hortal, M. (2017). Alarma por la resistencia a antimicrobianos: Situación actual y desafíos. *Revista Médica del Uruguay*, 33(4), 104-127.
- Chávez-Jacobo, V. M. (2020). La batalla contra las superbacterias: No más antimicrobianos, no hay ESKAPE. *TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 23. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2020.0.202>
- da Silva, J. B., Espinal, M., & Ramón-Pardo, P. (2020). Resistencia a los antimicrobianos: Tiempo para la acción. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 44. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.122>

- Edwards, L., Turner, D., Champion, C., Khandelwal, M., Zingler, K., Stone, C., ... Rogelj, S. (2018). Photoactivated 2,3-distyrylindoles kill multi-drug resistant bacteria. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28(10), 1879-1886. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.04.001>
- Escobar Mamani, F., Ferro Mayhua, F. P., Rocha Zapana, N. M., Leon Tacca, A. M., (2020). Seminario Internacional "resistencia a antibióticos": Amenaza global a la salud pública - Universidad Nacional del Altiplano, Puno Perú. *Revista de Investigaciones Altoandinas*, 22(1), 7-24. <https://doi.org/10.18271/ria.2020.529>
- Espina, L. M., & González, J. P. G. (2020). Resistencia Antimicrobiana; futuro de la medicina. *Discover Medicine*, 4(1), 59-62.
- Fernández, J., Bert, F., & Nicolas-Chanoine, M.-H. (2016). The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. *Journal of Hepatology*, 65(5), 1043-1054. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.006>
- Fernández-Cuenca, F., Martínez-Martínez, L., Pascual, Á., Garduño, E., Hernández Pérez, P., Muñoz Sanz, J. R., ... Martínez Rubio, C. (2020). Evolución de la resistencia antimicrobiana en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* productores de infecciones invasivas en el sur de España. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 38(4), 150-154. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.06.009>
- Furfaro, L. L., Payne, M. S., & Chang, B. J. (2018). Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8, 376. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00376>
- Giono-Cerezo, S., Santos-Preciado, J. I., Morfín-Otero, M. D. R., Torres-López, F. J., & Alcántar-Curiel, M. D. (2020). Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. *Gaceta Medica de Mexico*, 156(2), 171-178. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000358>
- González Mendoza, J., Maguiña Vargas, C., & González Ponce, F. de M. (2019). La resistencia a los antibióticos: Un problema muy serio. *Acta Médica Peruana*, 36(2), 145-151.
- Hauyón González, K., Matamala Muñoz, F., Maury-Sintjago, E., & Fernández, A. R. (2019). Automedicación en estudiantes de una residencia universitaria en Chillán, Chile. *Revista Cubana de Salud Pública*, 45, e1189.

- Herridge, W. P., Shibu, P., O'Shea, J., Brook, T. C., & Hoyles, L. (2020). Bacteriophages of *Klebsiella* spp., their diversity and potential therapeutic uses. *Journal of Medical Microbiology*, 69(2), 176-194. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001141>
- Lee, C.-R., Lee, J. H., Park, M., Park, K. S., Bae, I. K., Kim, ... Lee, S. H. (2017). Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, 55. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00055>
- Liu, Y., Li, R., Xiao, X., & Wang, Z. (2019). Antibiotic adjuvants: An alternative approach to overcome multi-drug resistant Gram-negative bacteria. *Critical Reviews in Microbiology*, 45(3), 301-314. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2019.1599813>
- López, A. J. S. (2019). Automedicación con antibióticos en habitantes de la comuna tres del municipio de San Juan de Pasto. *Revista Criterios*, 26(1), 37-55.
- Majumder, M. A., Singh, K., Hilaire, M. G.-S., Rahman, S., Sa, B., & Haque, M. (2020). Tackling Antimicrobial Resistance by promoting Antimicrobial stewardship in Medical and Allied Health Professional Curricula. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 18(12), 1245-1258. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1796638>
- Mowla, M., & Hashemi, A. (2021). Functional roles of exosomal miRNAs in multi-drug resistance in cancer chemotherapeutics. *Experimental and Molecular Pathology*, 118, 104592. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2020.104592>
- Pang, Z., Raudonis, R., Glick, B. R., Lin, T.-J., & Cheng, Z. (2019). Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnology Advances*, 37(1), 177-192. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013>
- Rodríguez Esteban, M., Ode Febles, J., Miranda Montero, S. I., Ramos López, M., Farras Villalba, M., Álvarez Acosta, L., Quijada Fumero, A., Hernández Afonso, J., & Cabrera León, A. (2021). Evolución de la resistencia antimicrobiana y mortalidad en la endocarditis por *Staphylococcus aureus* durante 15 años en un hospital universitario. *Revista española de quimioterapia*, 34(2), 100-106. <https://doi.org/10.37201/req/103.2020>
- Ruiz-Garbajosa, P., & Cantón, R. (2016). Epidemiology of multi-drug resistant gramnegative bacilli. *Revista Española de Quimioterapia*, (29). Suppl 1, 21-25.

Tang, S., & Zheng, J. (2018). Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles: Structural Effects. *Advanced Healthcare Materials*, 7(13), e1701503. <https://doi.org/10.1002/adhm.201701503>

Żółkiewicz, J., Marzec, A., Ruszczyński, M., & Feleszko, W. (2020). Postbiotics-A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients*, 12(8), E2189. <https://doi.org/10.3390/nu12082189>