



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Facultade de Ciencias

Grao en Bioloxía

Memoria do Traballo de Fin de Grao

Revisión bibliográfica: Mecanismos de resistencia a antibióticos en bacterias. Tratamientos alternativos.

Revisión bibliográfica: Mecanismos de resistencia a antibióticos en bacterias. Tratamientos alternativos.

Bibliographic review: Mechanisms of resistance to antibiotics in bacteria. Alternative treatments.

Stefan Bello Brandón

Curso: 2022 - 2023. Convocatoria: junio

Director/a : María Ángeles Cid Blanco

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
RESUMO	1
ABSTRACT	1
PALABRAS CLAVE	2
PALABRAS CHAVE.....	2
KEY WORDS	2
INTRODUCCIÓN.....	2
OBJETIVOS	3
MATERIAL Y MÉTODOS.....	3
RESULTADOS.....	4
I. MECANISMOS DE RESISTENCIA.....	4
a. SISTEMAS DE INACTIVACIÓN ENZIMÁTICA DE ANTIBIÓTICOS.....	4
b. MODIFICACIÓN O PROTECCIÓN DE LAS DIANAS ANTIMICROBIANAS	6
c. BLOQUEO DE LA ENTRADA DE LOS AGENTES ANTIBIÓTICOS	7
d. BOMBAS DE EXTRUSIÓN	7
II. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS	9
a. SISTEMA CRISPR-CAS	9
b. USO DE FAGOS	9
c. NANOZIBIÓTICOS	10
CONCLUSIONES.....	12
CONCLUSIÓNS	12
CONCLUSIONS	12
BIBLIOGRAFÍA.....	13

RESUMEN

Durante los últimos años, el uso indebido de los antibióticos ha derivado en una aparición cada vez más frecuente de bacterias multirresistentes a dichos productos. En esta revisión bibliográfica se analizan algunos de los distintos mecanismos que presentan las bacterias para hacer frente a los antibióticos y cuyo conocimiento es clave para poner solución a dicho problema. Para ello se emplean artículos relevantes de los últimos cinco años, con el objetivo de aportar información lo más actualizada posible. Entre esos mecanismos se encuentran la inactivación de antibióticos basados en enzimas, la alteración de las dianas antimicrobianas, impedir la entrada de los antibióticos y las bombas de extrusión. Además, se analizan métodos alternativos a los antibióticos para combatir bacterias, capaces de evitar estos mecanismos de resistencia como son el uso del sistema CRISPR-Cas, el uso de bacteriófagos o nanozibióticos.

A la vista de la bibliografía revisada, aún es necesario investigar más tanto los mecanismos de adquisición de resistencia bacteriana a antibióticos, como la validez de los métodos que existen como alternativa a los mismos.

RESUMO

Durante os últimos anos, o uso indebido dos antibióticos derivou na aparición cada vez máis frecuente de bacterias multirresistentes a ditos produtos. Nesta revisión bibliográfica analízanse algúns dos distintos mecanismos que presentan as bacterias para facer fronte aos antibióticos e cuxo coñecemento é clave para poñer solución a dito problema. Para isto empréganse artigos relevantes dos últimos cinco anos, co obxectivo de aportar información o máis actualizada posible. Entre esos mecanismos atópanse a inactivación de antibióticos basados en enzimas, alteración de dianas antimicrobianas, impedir a entrada de antibióticos e as bombas de extrusión. Ademáis, analízanse novos métodos alternativos aos antibióticos para combatir bacterias, capaces de evitar estes mecanismos de resistencia como son o uso do sistema CRISPR-Cas, o uso de bacteriófagos ou nanozibióticos.

Á vista da bibliografía revisada, aínda é necesario investigar máis tanto os mecanismos de adquisición de resistencia bacteriana a antibióticos, como a validez dos métodos que existen como alternativa aos mesmos.

ABSTRACT

In recent years, the misuse of antibiotics has led to an increasingly frequent appearance of multi-resistant bacteria to these products. In this bibliographical review, some of the different mechanisms that bacteria present to deal with antibiotics are analyzed and whose knowledge is key to solving this problem. For this, relevant articles from the last five years are used, with the aim of providing the most up-to-date information possible. Among those mechanisms are inactivation of enzyme-based antibiotics, disruption of antimicrobial targets, preventing antibiotic entry, and extrusion pumps. In addition, alternative methods to antibiotics to combat bacteria are analyzed, capable of avoiding these resistance mechanisms such as the use of the CRISPR-Cas system, the use of bacteriophages or nanozibiotics.

In view of the reviewed bibliography, it is still necessary to investigate both the mechanisms of acquisition of bacterial resistance to antibiotics, as well as the validity of the methods that exist as an alternative to them.

PALABRAS CLAVE

Bacterias resistentes; Antibióticos; Mecanismos de resistencia; Tratamientos alternativos

PALABRAS CHAVE

Bacterias resistentes; Antibióticos; Mecanismos de resistencia; Tratamientos alternativos

KEY WORDS

Resistant bacteria; Antibiotics; Resistance mechanisms; Alternative treatments

INTRODUCCIÓN

Los agentes antimicrobianos son sustancias naturales o sintéticas que pueden matar o inhibir el crecimiento de microorganismos patógenos. Su descubrimiento ha salvado millones de vidas y sin ellos el control de patógenos que causan infecciones crónicas o agudas sería difícil (Aghamohammad & Rohani, 2023).

Las bacterias patógenas son agentes causantes de enfermedades infecciosas que pueden llegar a ser mortales. A medida que han evolucionado, los patógenos bacterianos han desarrollado mecanismos para poder resistir los efectos inhibitorios y bactericidas de los agentes antimicrobianos (Varela et al., 2021).

En el año 1924 se informó por primera vez de la resistencia clínica de la espiroqueta *Treponema pallidum* a la arsfenamina (conocido como Salvarsan). Posteriormente, en 1942, se detectó la resistencia de *Staphylococcus aureus* a la penicilina comercial, y en las décadas de 1950 y 1960, la adquisición de resistencia de bacterias como *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* y *Shigella spp.* (Li et al., 2023).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la resistencia a los antibióticos es un problema mundial que tiene como causas la mala higiene y el mal y excesivo uso de los antibióticos. Entre las principales consecuencias se encuentran el aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad, los costos y la prolongación de las enfermedades infecciosas (Aghamohammad & Rohani, 2023).

Los principales mecanismos que presentan las bacterias para hacer frente a los antibióticos incluyen la eliminación activa de los mismos por bombas de extrusión de membrana, la hidrólisis enzimática y la modificación de las dianas de los antibióticos. Sin embargo, como se indica en la figura 1, existen otras formas de defensa de las bacterias frente a estos compuestos (Varela et al., 2021; Darby et al., 2022; Aghamohammad & Rohani, 2023; Li et al., 2023).

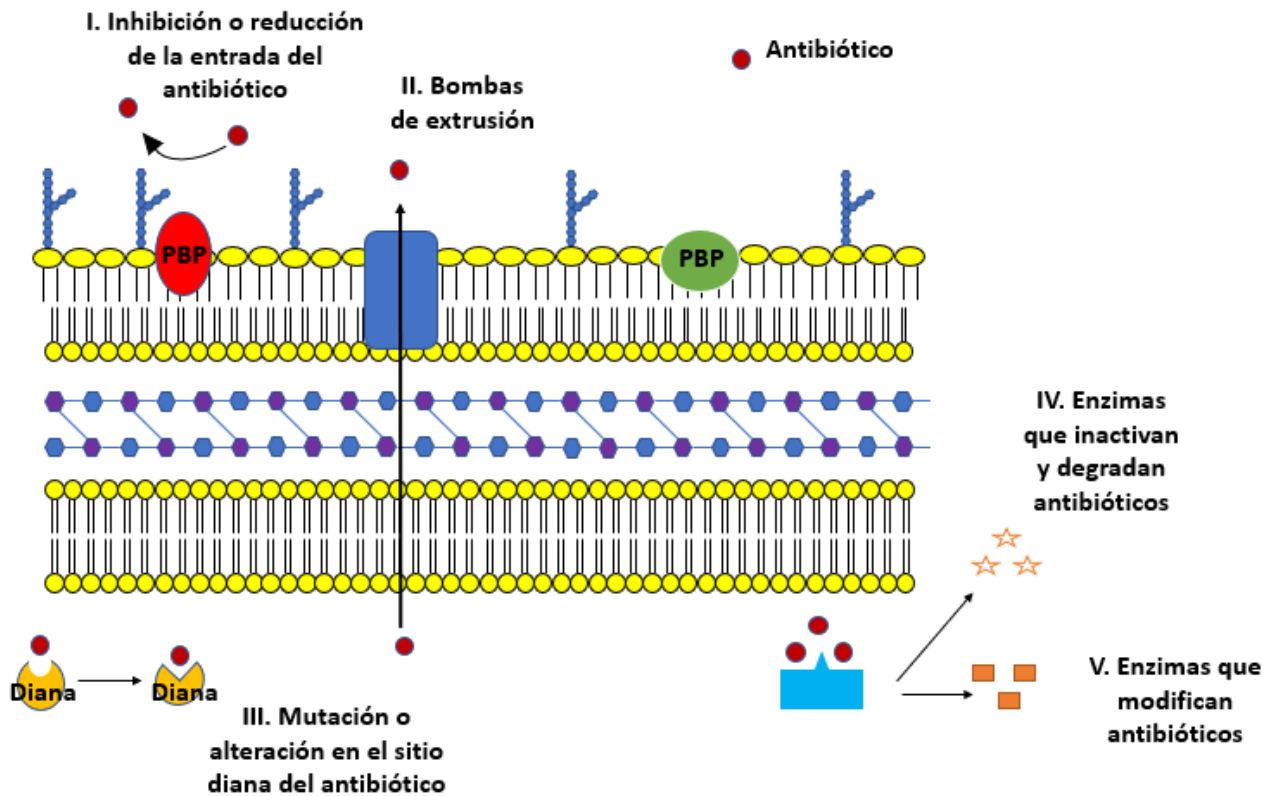


FIGURA 1. Mecanismos de resistencia bacterianos más comunes frente los agentes microbianos: (I) inhibición o reducción en la aceptación del antibiótico, (II) eliminación activa de los antibióticos por bombas de extrusión de membrana, (III) mutación o alteración de la diana del antibiótico, (IV) inactivación y degradación de los antibióticos mediante enzimas y (V) modificación de los antibióticos mediante enzimas. Imagen adaptada de Aghamohammad & Rohani (2023).

Debido a este aumento excesivo de resistencia a los antibióticos, la necesidad de encontrar nuevas estrategias para controlar las infecciones bacterianas y frenar la propagación de resistencia a estos compuestos adquiere gran importancia (Wu et al., 2021; Mei et al., 2021; Zhou et al., 2022). Entre las principales alternativas a los antibióticos destacan el uso del sistema CRISPR-Cas (Wu et al., 2021), el uso de bacteriófagos y derivados de estos (Principi et al., 2019; Rahman et al., 2021; Y. Huang et al., 2022) y el uso de productos basados en nanozimas (Mei et al., 2021; Zhou et al., 2022).

OBJETIVOS

Mediante esta revisión bibliográfica se busca recopilar información lo más actualizada posible de los distintos mecanismos de resistencia a antibióticos que emplean las bacterias y posibles métodos alternativos a los antibióticos para hacer frente a las bacterias multirresistentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión bibliográfica se han considerado artículos científicos publicados desde el año 2018 hasta la actualidad.

La búsqueda de dichos artículos se hizo en la base de datos “Web of Science” y los términos de búsqueda iniciales fueron “bacterial resistance”, “resistance mechanisms” y

“alternative treatments to antibiotics”. Una vez adquirida una visión global de los procesos de resistencia a antibióticos y tratamientos alternativos, se realizaron búsquedas más específicas usando conceptos como “efflux pumps”, “bacteriophages” y “CRISPR-Cas”, entre otros.

También se utilizaron otros artículos científicos considerados por la base de datos como “relacionados” con los términos de búsqueda citados anteriormente.

El método de selección de los artículos se basó en criterios subjetivos, tratando de emplear los artículos más actualizados y cuya información se ajustara mejor a la estructura de dicha revisión.

RESULTADOS

I. MECANISMOS DE RESISTENCIA

El mecanismo de resistencia a los antibióticos está relacionado con la acción de los antibióticos. La inhibición de la síntesis de la pared celular, la función de los ribosomas, la síntesis de ácidos nucleicos, el metabolismo del ácido fólico y la función de la membrana celular son los principales mecanismos de acción de los antibióticos (TABLA 1). Por lo tanto, los mecanismos de resistencia se relacionan directamente con los efectos de los antibióticos (Aghamohammad & Rohani, 2023).

TABLA 1. Diferentes mecanismos de acción de los antibióticos y algunos ejemplos. Adaptado de Aghamohammad & Rohani (2023).

Mecanismos de acción	Ejemplos
Interferencia en la síntesis de la pared celular bacteriana	Antibióticos betalactámicos Antibióticos carbapenémicos Glicopéptidos
Inhibición de la síntesis de proteínas (subunidad 30 S)	Aminoglucósidos Tetraciclinas
Inhibición de la síntesis de proteínas (subunidad 50 S)	Cloranfenicol Macrólidos Cetólido Lincosamida
Inhibición de la síntesis de ADN	Fluoroquinolonas
Inhibición de la síntesis de ARN	Rifampicina
Alteración de la integridad de la membrana bacteriana	Polimixinas
Inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa	Sulfonamidas, trimetoprima

a. SISTEMAS DE INACTIVACIÓN ENZIMÁTICA DE ANTIBIÓTICOS

A medida que se fueron descubriendo e introduciendo nuevos antibióticos, también se descubrieron varios mecanismos enzimáticos de inactivación de los mismos. Estos mecanismos enzimáticos de resistencia a los antibióticos incluyen los procesos de hidrólisis, la tranferencia de grupos y los procesos redox (Varela et al., 2021).

Los antibióticos β -lactámicos constituyen el grupo más grande utilizado clínicamente. Incluye las penicilinas, cefalosporinas de diferentes generaciones, monobactámicos y carbapenémicos. Todos presentan en su estructura un anillo β -lactámico de 3 carbonos y 1 nitrógeno (Varela et al., 2021). Estos antibióticos inhiben las proteínas de unión a penicilina (PBP), cuyo papel es el entrecruzamiento de péptidos durante la biosíntesis de la pared celular de peptidoglicano. Las enzimas degradadoras de antibióticos más antiguas conocidas son las β -lactamasas y la primera enzima de este tipo se descubrió poco después de que el primer antibiótico penicilina estuviera en uso clínico. El método de inactivación de los antibióticos β -lactámicos se basa en que estas enzimas escinden el anillo β -lactámico y los vuelven ineficaces (Varela et al., 2021; Darby et al., 2022; Aghamohammad & Rohani, 2023).

Las tetraciclinas como antibiótico se descubrieron en la década de 1940 y, posteriormente, pasaron a tener de forma general un uso clínico. Las tetraciclinas naturales son policétidos de tipo II altamente oxidados, compuestos por un armazón tetracíclico linealmente fusionado con anillos designados como A, B, C, D. Su modo de actuación se basa en inhibir la síntesis de proteínas bacterianas cuando se unen al ARNr 16S de la subunidad del ribosoma bacteriano 30S y esto impide que se acomoden los aminoacil-ARNt entrantes en el sitio aceptor (sitio A) (Markley & Wencewicz, 2018). La descomposición de la tetraciclina se produce por una enzima monooxigenasa denominada Tet(X), que emplea oxígeno y FAD para dicho proceso (Markley & Wencewicz, 2018; Varela et al., 2021). La resistencia a la tetraciclina además de adquirirse por inactivación enzimática, está relacionada con otros mecanismos como genes de resistencia específicos (genes *tet*), mutaciones en el sitio de unión al ribosoma, bombas de extrusión y protección de los ribosomas (Aghamohammad & Rohani, 2023).

Los aminoglucósidos son un grupo de antibióticos, de amplio espectro, producidos naturalmente por *Streptomyces*, cuyo uso en la práctica clínica se inició hace 50 años. Su actividad bactericida se basa en la unión específica al ARNr 16S de la subunidad 30S, lo que interfiere en la síntesis de proteínas (Zárate et al., 2018; Aghamohammad & Rohani, 2023). En la década de 1960 empezaron a aparecer las primeras cepas bacterianas resistentes debido a una alta tasa de propagación a través de plásmidos R, trasposones e integrones (Zárate et al., 2018). El mecanismo más empleado para obtener resistencia a este tipo de antibióticos es mediante modificación enzimática, lo que reduce la afinidad de los aminoglucósidos por su diana natural, el ARNr 16s. Existen 3 familias de enzimas modificadoras de aminoglucósidos (AME): N-acetiltransferasas (ACC), que acetilan un grupo amino usando acetil-Coenzima A; O-nucleotidiltransferasas (ANT), que transfieren un grupo adenilo del ATP a un grupo hidroxilo del antibiótico; y O-fosfotransferasas (APH), que fosforilan un grupo hidroxilo que también emplea ATP. Además, también han aparecido enzimas bifuncionales (APH(2'')-AAC(6')) (FIGURA 2). Además de este mecanismo, las bacterias pueden presentar resistencia a los aminoglucósidos mediante reducción de la permeabilidad de la pared celular, mutaciones de bases y bombas de extrusión (Zárate et al., 2018; Varela et al., 2021; Darby et al., 2022; Aghamohammad & Rohani, 2023).

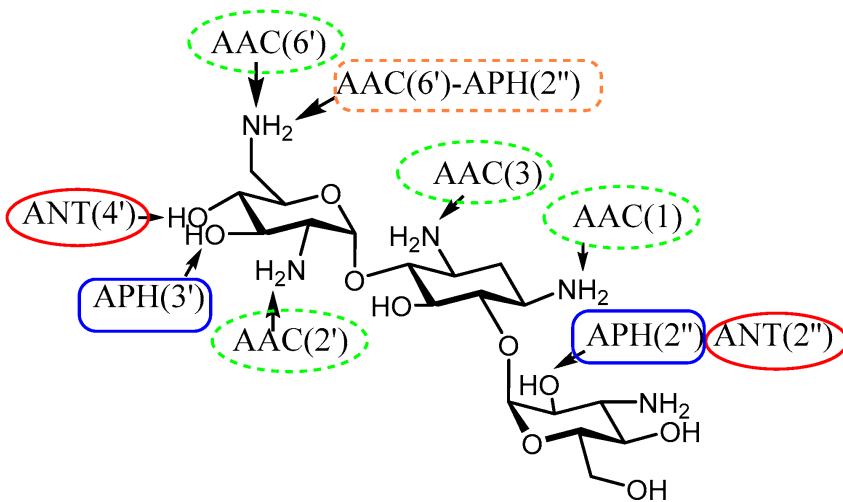


FIGURA 2. Posiciones susceptibles de modificación por enzimas en la kanamicina B. En color verde se muestran las modificaciones por N-acetiltransferasas, que acetilan un grupo amino. En color rojo se muestran las modificaciones por O-nucleotidiltransferasas, que transfieren un grupo adenilo a un grupo hidroxilo del antibiótico. En color azul se muestran las modificaciones por O-fosfotransferasas, que fosforilan un grupo hidroxilo. En naranja se muestra el lugar de acción de una enzima bifuncional. Imagen tomada de Zárate et al. (2018).

b. MODIFICACIÓN O PROTECCIÓN DE LAS DIANAS ANTIMICROBIANAS

Muchos antibióticos para actuar se unen a un objetivo por el que tienen alta afinidad, lo que suele derivar en una inhibición en la función celular esencial y, posteriormente, en el crecimiento o desencadenar la muerte. Algunos casos de resistencia bacteriana se pueden atribuir a la modificación o protección del objetivo, lo que lleva a una unión reducida a los medicamentos (Varela et al., 2021; Darby et al., 2022; Li et al., 2023). Entre las principales dianas de antibióticos que sufren modificación se encuentran el peptidoglicano, los ribosomas, las enzimas implicadas en el metabolismo de los ácidos nucleicos, y los lipopolisacáridos (Varela et al., 2021). Por ejemplo, la resistencia bacteriana a fluoroquinolonas es provocada por mutaciones en sus enzimas diana, la ADN girasa y la topoisomerasa IV, que desempeñan un papel en la replicación del ADN (Li et al., 2023).

El lipopolisacárido (LPS) es un componente principal de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas. Está formada por un polímero antigénico de oligosacáridos (antígeno O) conectado a un oligosacárido ácido central (núcleo), que está anclado en la membrana externa por un glicofosfolípido (lípidos A). El LPS actúa como una barrera eficaz contra los compuestos lipofílicos nocivos (como algunos antibióticos), además de aportar rigidez estructural y estabilidad a la membrana externa. Entre los antibióticos dirigidos a atacar a los LPS se encuentran las polimixinas. Estos polipéptidos se unen con gran afinidad al lípidos A del LPS, desplazando el calcio y el magnesio para desestabilizar la membrana externa (Schaenzer & Wright, 2020). Para protegerse de estos antibióticos, las bacterias alteran esta diana añadiendo grupos funcionales a los fosfatos 1 y 4' del lípidos A. Principalmente, se añaden modificaciones con aminas primarias básicas como 4-amino-L-arabinosa, fosfoetanolamina y galactosamina, u otras modificaciones como añadir palmitato, glicina, diglicina o procesos de acilación, de forma que las cargas positivas enmascaran el lípidos A y repelen las polimixinas (Schaenzer & Wright, 2020; Li et al., 2023).

c. BLOQUEO DE LA ENTRADA DE LOS AGENTES ANTIBIÓTICOS

Para que muchos antibióticos ejerzan su actividad, es necesario que puedan cruzar la envoltura de la célula bacteriana para alcanzar su objetivo. Este factor destaca en bacterias Gram-negativas, que presentan una estructura de doble membrana que hace que la envoltura celular sea relativamente impermeable, proporcionando resistencia intrínseca a muchos antibióticos y haciendo que sean particularmente problemáticas (Varela et al., 2021; Darby et al., 2022).

Además, las bacterias Gram-negativas pueden reducir aún más la permeabilidad de la membrana externa al cambiar los canales de porinas ubicados en la membrana. Según su función y arquitectura, la porinas se pueden clasificar en familias: canales generales no específicos (por ejemplo, OmpF y OmpC), canales específicos de sustrato (por ejemplo, PhoE y LamB) y pequeños canales de barril β (por ejemplo, OmpA y OmpX) (Darby et al., 2022). Así, se sabe que diferentes clases de antibióticos pueden pasar a través de OmpF y OmpC, que se encuentran en *E. coli* y organismos relacionados (Varela et al., 2021; Darby et al., 2022).

Cambios en estas porinas hacen que la membrana sea menos permeable y, así, impiden que entren moléculas hidrofílicas de fármacos como tetraciclinas, β -lactámicos y fluoroquinolonas (Li et al., 2023). Algunas mutaciones en determinadas porinas, como OmpK35, OmpK36 y OprD, han llegado a conferir resistencia a carbapenémicos y cefalosporinas en *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter aerogenes* (Darby et al., 2022; Li et al., 2023). Una inserción seleccionada (Gly115-Asp116) en el bucle 3 de OmpK36 provoca una reducción significativa del poro y, por lo tanto, una mayor tolerancia a los carbapenémicos. Otro ejemplo, se encuentra en *E. coli*, donde recientemente se descubrieron múltiples mutaciones dentro de OmpC que alteran la carga eléctrica del poro y afectan a la permeabilidad de antibióticos como cefotaxima, gentamicina o imipenem (Darby et al., 2022).

Algunos patógenos importantes, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, presentan múltiples porinas específicas que permiten la entrada de moléculas no mayores de 200 Da. Sin embargo, esta falta de porinas generales más grandes da como resultado membranas altamente impermeables, sobre todo a moléculas hidrofílicas (Darby et al., 2022).

d. BOMBAS DE EXTRUSIÓN

Los sistemas de bombas de extrusión bacterianos, formados por proteínas de membrana, se encuentran en las células bacterianas y se trata de un mecanismo clave en la resistencia a agentes antimicrobianos. Estas bombas se pueden codificar tanto dentro del cromosoma bacteriano como en plásmidos y se diferencian en cinco familias principales como se muestra en la figura 3: superfamilia de facilitadores principales (MFS), casetes de unión de ATP (ABC), resistencia a múltiples fármacos pequeños (SMR), división de nodulación de resistencia (RND) y extrusión de compuestos tóxicos y multifármacos (MATE) (Li et al., 2023). Además de las familias principales anteriores, en el año 2015 se identificó una nueva familia de transportadores, conocida como superfamilia de eflujo de compuestos antimicrobianos proteobacterianos (PACE) (L. Huang et al., 2022).

Una de las grandes diferencias entre las distintas familias es la fuente de energía que utilizan, tal como se muestra en la figura 3. Los integrantes de la familia ABC funcionan como bombas de extrusión a través de la hidrólisis de ATP para el suministro de energía,

mientras que otros transportadores, como las superfamilias MATE, MFS, RND y SMR utilizan la fuerza motriz de protones o el gradiente electroquímico de Na⁺ para suministrar energía y luego extruir múltiples compuestos (L. Huang et al., 2022).

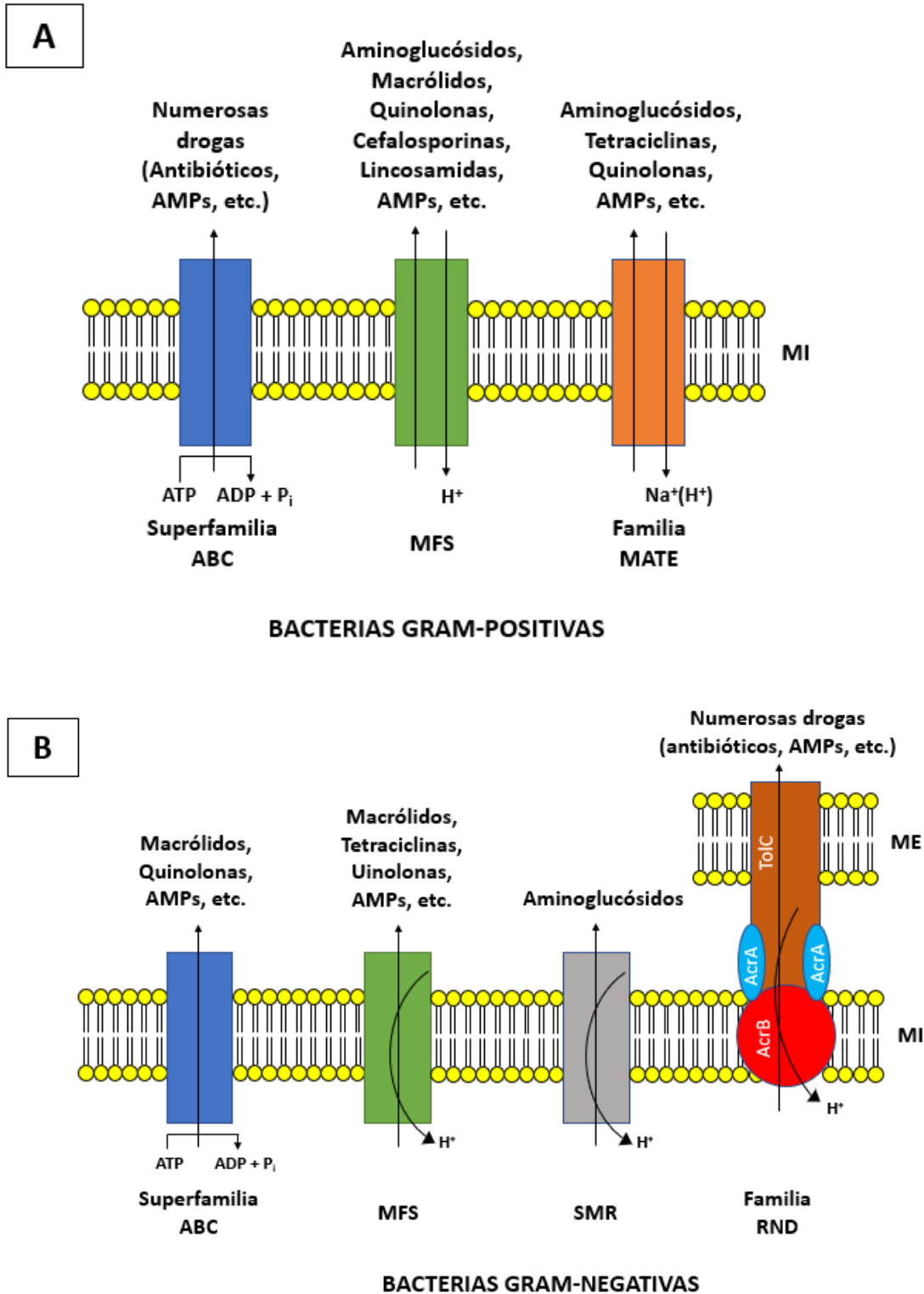


FIGURA 3. (A) Familias de bombas de extrusión presentes en bacterias Gram-positivas donde se ve la fuente de energía empleada y los distintos compuestos que son capaces de eliminar. (B) Familias de bombas de extrusión presentes en bacterias Gram-negativas donde se muestra la fuente de energía que emplea y los distintos compuestos que son capaces de eliminar. MI: membrana interna; ME: membrana externa. Imagen adaptada de Li et al. (2023).

II. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Actualmente, la formulación de nuevos antibióticos para combatir infecciones resistentes es de suma importancia en medicina. La tasa de éxito para el desarrollo y aprobación de nuevos antibióticos es muy baja, lo que hace primordial encontrar estrategias alternativas como el desarrollo de tratamientos antibacterianos basados en ácidos nucleicos o uso de bacteriófagos, entre otras posibilidades (Aslam et al., 2020; Mei et al., 2021; Rahman et al., 2021; Wu et al., 2021; Zhou et al., 2022). A continuación, se tratan algunos de estos tratamientos alternativos.

a. SISTEMA CRISPR-CAS

Un método potencial para hacer frente a este problema de resistencia es el sistema CRISPR-Cas tipo II. Este sistema se basa en el sistema inmunitario adaptativo de bacterias que se emplea para protegerse de la invasión de material genético extraño, como bacteriófagos o elementos genéticos móviles (Aslam et al., 2020).

Este sistema se puede emplear de diferentes formas para combatir la resistencia bacteriana.

El primer método consiste en una eliminación directa de las bacterias. Los antibióticos tradicionales suelen carecer de especificidad mientras que CRISPR-Cas ataca directa y selectivamente a los genes de resistencia a antibióticos y elimina las bacterias patógenas sin que otras especies bacterianas en poblaciones complejas se vean afectadas. Este efecto sobre bacterias patógenas se debe a la capacidad para atacar genes en cromosomas y plásmidos (Aslam et al., 2020; Wu et al., 2021). Así, se ha comprobado este efecto letal específico mediante la eliminación de genes diana en los cromosomas bacterianos de *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Salmonella* (Wu et al., 2021).

Otra forma de actuar sería mediante la eliminación de la resistencia a los antibióticos en las bacterias. El sistema CRISPR-Cas también puede restaurar la sensibilidad bacteriana a los antibióticos al neutralizar los genes de resistencia a antibióticos. Este método ha sido empleado por los científicos en los últimos años para detectar especialmente genes de resistencia a antibióticos en plásmidos para volver a sensibilizar a las bacterias resistentes a los antibióticos. Esto se consiguió, por ejemplo, en la resensibilización de *S. aureus* a la kanamicina y la metilicina (Wu et al., 2021).

b. USO DE FAGOS

Actualmente, los fagos son una de las alternativas antibióticas con más potencial debido a su capacidad para combatir eficazmente las infecciones bacterianas y que se pueden usar para controlar bacterias en plantas, animales, alimentos y humanos (Y. Huang et al., 2022).

La aplicación de fagos para tratar enfermedades humanas se remonta al año 1921 cuando en Francia se inyectaron preparaciones de fagos para tratar a cinco niños con disentería causada por la infección por *Shigella*. En Estados Unidos, los ensayos clínicos en humanos que emplean la terapia con fagos se iniciaron en el año 2000. Estos revelaron que los cócteles de fagos contra *E. coli*, *S. aureus* y *P. aeruginosa* son seguros para el tratamiento de heridas (Y. Huang et al., 2022).

Un tratamiento con mucho potencial derivado de los bacteriófagos es el uso de endolisinas. Estas enzimas son hidrolasas producidas por fagos que funcionan *in vivo* para lisar las paredes celulares bacterianas y liberar progenie de fagos al final de un ciclo de replicación. Son eficientes en la hidrólisis de la capa de peptidoglicano, que lleva a la lisis de la bacteria y, finalmente, causa la muerte celular bacteriana (Rahman et al., 2021).

Entre las ventajas de los usos de los bacteriófagos destacamos la alta especificidad de acción y se cree que también son más seguros y mejor tolerados que los antibióticos. La administración es más fácil, ya que los bacteriófagos no necesitan administraciones repetidas a diferencia de lo que ocurre comúnmente con los antibióticos y, en general, se necesita muy poca dosis. Además, a diferencia de los antibióticos, su efecto se limita al sitio de infección, incluso cuando las bacterias se encuentran en un órgano y, mediante nuevas tecnologías de secuenciación y síntesis de ADN los bacteriófagos pueden diseñarse para superar algunas limitaciones del tratamiento con antibióticos como puede ser dispersar el biofilm (Principi et al., 2019; Y. Huang et al., 2022).

Los principales problemas o limitaciones que pueden surgir del uso de bacteriófagos en terapias son la dificultad de elección de los bacteriófagos eficaces para las diversas infecciones, el riesgo de aparición de bacterias resistentes a los bacteriófagos, riesgo de que los bacteriófagos puedan contribuir al desarrollo de resistencia a los antibióticos debido a que los fagos lisogénicos podrían ser vehículo para el intercambio horizontal de material genético, y una actividad reducida debido a la respuesta del sistema inmunológico (Principi et al., 2019). A mayores, destaca la necesidad de seguir estudiando la vía y frecuencia de administración, la dosis y solventar posibles problemas relacionados con la regulación legal y cuestiones de propiedad intelectual (Y. Huang et al., 2022).

c. NANOZIBIÓTICOS

Los nanozibióticos son compuestos antibacterianos catalíticos basados en nanozimas con actividades similares a las de las enzimas. Las nanozimas son una nueva generación de enzimas artificiales que tienen propiedades fisicoquímicas únicas y una actividad catalítica similar a la de las enzimas. Catalizan el sustrato de las enzimas naturales en condiciones fisiológicas y presentan una cinética de reacción similar. Su actividad catalítica similar a la de una enzima se debe a la nanoestructura intrínseca de la propia nanozima, sin ser necesario introducir grupos funcionales catalíticos adicionales o enzimas naturales (Zhou et al., 2022).

Debido a su bajo costo, alta estabilidad, producción fácil de escalar y multifuncionalidad, las nanozimas han ganado importancia en la investigación. Además, a diferencia de los antibióticos tradicionales, es menos probable que las nanozimas causen resistencia bacteriana, y muestran ventajas únicas como que pueden equiparse con características adicionales sobre las enzimas naturales debido a sus propiedades fisicoquímicas (TABLA 2) (Mei et al., 2021). En comparación con los enzibióticos (inspirados en enzimas naturales), los nanozibióticos (inspirados en nanozimas) tienen un amplio espectro y una alta durabilidad, lo cual es de mayor interés para enfrentar el desafío de la resistencia de las bacterias a los antibióticos (Zhou et al., 2022).

TABLA 2. Comparación entre nanozimas y antibióticos en función de las ventajas, desventajas y mecanismos empleados. Adaptado de Mei et al. (2021).

Métodos antibacterianos	Ventajas	Desventajas	Mecanismos
Nanozimas	<ul style="list-style-type: none"> (i) Bajo costo (ii) Fácil de producir en masa y multifunción (iii) Robustez en condiciones adversas (iv) Alta estabilidad (v) Actividad ajustable 	<ul style="list-style-type: none"> (i) Baja eficiencia en un biomicroambiente específico (ii) Baja selectividad y especificidad (iii) Tipos catalíticos limitados (iv) Nanotoxicidad potencial 	<ul style="list-style-type: none"> (i) Generación de ROS (ii) Generación de HOBr/Cl (iii) Eliminación de ADN extracelular
Antibióticos	<ul style="list-style-type: none"> (i) Antibacteriano de amplio espectro (ii) Alta eficiencia de esterilización 	<ul style="list-style-type: none"> (i) Susceptible a la resistencia a los medicamentos (ii) Dificultades en el diseño de nuevos antibióticos (iii) Alto costo y alta toxicidad (iv) No es fácil de preparar (v) Baja estabilidad 	<p>El producto final de una vía de muerte celular por daño oxidativo que involucra el ciclo del ácido tricarbóxico, un agotamiento transitorio de NADH, desestabilización de grupos de hierro y azufre</p>

CONCLUSIONES

El aumento de la resistencia en bacterias frente a los antibióticos y la falta de los mismos para combatirlas convierte este problema en prioritario para la sanidad y existe mucha bibliografía científica reciente sobre los mecanismos implicados en este fenómeno.

Conocer el funcionamiento de los mecanismos de resistencia de bacterias frente a los antibióticos es fundamental para enfrentarse a las bacterias multirresistentes y desarrollar tratamientos efectivos.

Los resultados aportados por tratamientos alternativos a antibióticos muestran un futuro prometedor en la solución de este problema, aunque sigue siendo necesaria mayor investigación.

CONCLUSIÓNS

O aumento da resistencia en bacterias fronte aos antibióticos e a falta dos mesmos para combatelas converte este problema en prioritario para a sanidade e existe moita bibliografía científica recente sobre os mecanismos implicados neste fenómeno.

Coñecer o funcionamento dos mecanismos de resistencia de bacterias fronte aos antibióticos é fundamental para enfrentar ás bacterias multirresistentes e desenvolver tratamentos efectivos.

Os resultados aportados polos tratamentos alternativos a antibióticos mostran un futuro prometedor na solución deste problema, aínda que segue sendo necesaria maior investigación.

CONCLUSIONS

The increase in resistance in bacteria against antibiotics and the lack of antibiotics to combat them makes this problem a priority for health and there is a lot of recent scientific literature on the mechanisms involved in this phenomenon.

Knowing the functioning of the resistance mechanisms of bacteria against antibiotics is essential to face multi-resistant bacteria and develop effective treatments.

The results provided by alternative treatments to antibiotics show a promising future in solving this problem, although further research is still needed.

BIBLIOGRAFÍA

- Aghamohammad, S., & Rohani, M. (2023). Antibiotic resistance and the alternatives to conventional antibiotics: The role of probiotics and microbiota in combating antimicrobial resistance. *Microbiological Research*, 267, 127275. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127275>
- Aslam, B., Rasool, M., Idris, A., Muzammil, S., Alvi, R. F., Khurshid, M., Rasool, M. H., Zhang, D., Ma, Z., & Baloch, Z. (2020). CRISPR-Cas system: A potential alternative tool to cope antibiotic resistance. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 9, 131. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00795-6>
- Darby, E. M., Trampari, E., Siasat, P., Gaya, M. S., Alav, I., Webber, M. A., & Blair, J. M. A. (2022). Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. *Nature Reviews Microbiology*, 21, 280-295. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00820-y>
- Huang, L., Wu, C., Gao, H., Xu, C., Dai, M., Huang, L., Hao, H., Wang, X., & Cheng, G. (2022). Bacterial Multidrug Efflux Pumps at the Frontline of Antimicrobial Resistance: An Overview. *Antibiotics*, 11, 520. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040520>
- Huang, Y., Wang, W., Zhang, Z., Gu, Y., Huang, A., Wang, J., & Hao, H. (2022). Phage Products for Fighting Antimicrobial Resistance. *Microorganisms*, 10, 1324. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071324>
- Li, T., Wang, Z., Guo, J., de la Fuente-Nunez, C., Wang, J., Han, B., Tao, H., Liu, J., & Wang, X. (2023). Bacterial resistance to antibacterial agents: Mechanisms, control strategies, and implications for global health. *Science of The Total Environment*, 860, 160461. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.160461>
- Markley, J. L., & Wencewicz, T. A. (2018). Tetracycline-Inactivating Enzymes. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1058. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01058>
- Mei, L., Zhu, S., Liu, Y., Yin, W., Gu, Z., & Zhao, Y. (2021). An overview of the use of nanozymes in antibacterial applications. *Chemical Engineering Journal*, 418, 129431. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.129431>
- Principi, N., Silvestri, E., & Esposito, S. (2019). Advantages and Limitations of Bacteriophages for the Treatment of Bacterial Infections. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 513. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00513>
- Rahman, M. ur, Wang, W., Sun, Q., Shah, J. A., Li, C., Sun, Y., Li, Y., Zhang, B., Chen, W., & Wang, S. (2021). Endolysin, a Promising Solution against Antimicrobial Resistance. *Antibiotics*, 10, 1277. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111277>
- Schaenzer, A. J., & Wright, G. D. (2020). Antibiotic Resistance by Enzymatic Modification of Antibiotic Targets. *Trends in Molecular Medicine*, 26, 768-782. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.05.001>
- Varela, M. F., Stephen, J., Lekshmi, M., Ojha, M., Wenzel, N., Sanford, L. M., Hernandez, A. J., Parvathi, A., & Kumar, S. H. (2021). Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. *Antibiotics*, 10, 593. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050593>

- Wu, Y., Battalapalli, D., Hakeem, M. J., Selamneni, V., Zhang, P., Draz, M. S., & Ruan, Z. (2021). Engineered CRISPR-Cas systems for the detection and control of antibiotic-resistant infections. *Journal of Nanobiotechnology*, 19, 401. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-01132-8>
- Zárate, S. G., De la Cruz Claire, M. L., Benito-Arenas, R., Revuelta, J., Santana, A. G., & Bastida, A. (2018). Overcoming Aminoglycoside Enzymatic Resistance: Design of Novel Antibiotics and Inhibitors. *Molecules*, 23, 284. <https://doi.org/10.3390/molecules23020284>
- Zhou, C., Wang, Q., Jiang, J., & Gao, L. (2022). Nanozybiotics: Nanozyme-Based Antibacterials against Bacterial Resistance. *Antibiotics*, 11, 390. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030390>