



ESTUDIO DE NUEVAS ALTERNATIVAS PARA EL TRATAMIENTO DE
INFECCIONES CAUSADAS POR *Staphylococcus aureus* RESISTENTE A LA
METICILINA (SARM)

JULIETH BECERRA FORERO

PAULA ANDREA CALENTURA PEDRAZA

ERIKA PAOLA CAMACHO RIVERA

KAREN ANDREA CUBILLOS ABELLO

Docente asesor

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO

MONOGRAFÍA

BOGOTÁ, 2024



ESTUDIO DE NUEVAS ALTERNATIVAS PARA EL TRATAMIENTO DE
INFECCIONES CAUSADAS POR *Staphylococcus aureus* RESISTENTE A la
METICILINA (SARM)

APROBADA _____ x _____

JURADOS

Heidy Carolina Martinez Diaz

Mayra Alexandra Téllez Corral

ASESOR

Karen Andrea Cubillos Abello

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA

TRABAJO DE GRADO

BOGOTÁ, 2024

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo a aquellos que han sido nuestro faro en este largo viaje académico.

A nuestras familias, cuyo amor y apoyo incondicional nos han fortalecido en cada paso del camino.

A nuestros amigos, por su paciencia y aliento constante a lo largo de las noches de estudio y los momentos de estrés.

A nuestros profesores y mentores, por su guía experta y por desafiarnos a alcanzar nuestro máximo potencial.

A todos aquellos que nos han inspirado y nos han recordado la importancia de perseguir el conocimiento con pasión y determinación.

Este trabajo es un testimonio de su impacto en nuestras vidas y una expresión de nuestra gratitud eterna. ¡Gracias por estar siempre a nuestro lado!

AGRADECIMIENTOS

Para nosotras, este trabajo representa la culminación de un gran proyecto de vida y el resultado de innumerables experiencias que nos han permitido crecer y desarrollarnos. Además, marca el comienzo de una nueva etapa como profesionales. A lo largo de este proceso, hemos aprendido a valorar aún más a nuestros seres queridos, amigos y todas aquellas personas que han sido un apoyo fundamental para alcanzar el final de este camino. Es a ellos a quienes dedicamos este símbolo de esfuerzo tan significativo para nosotras.

Primero agradecer a Dios, por guiarnos en cada paso que dábamos y por darnos las fuerzas necesarias para poder permitirnos llegar hasta este escalón de nuestras vidas, agradecemos a Él por su guía, fortaleza y bendiciones a lo largo de todo este proceso, su presencia ha sido nuestra fuente de inspiración y nuestro refugio en momentos de dificultad, expresamos nuestra gratitud por el crecimiento personal y espiritual que esta experiencia nos brindado.

Queremos agradecer a nuestra familia por su amor incondicional, paciencia y apoyo constante durante este camino académico. Agradecemos especialmente a nuestros padres por su sacrificio y por creer en cada una de nosotras. Su apoyo ha sido fundamental para alcanzar esta meta.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	8
1. ANTECEDENTES	10
1.1 <i>Staphylococcus aureus</i>	10
1.2 Fagoterapia	11
1.3 Nanotecnología	13
1.4 Péptidos antimicrobianos	14
2. MARCO REFERENCIAL	16
2.1 <i>Staphylococcus aureus</i>	16
2.2 Infecciones causadas por <i>S. aureus</i>	16
2.3 La Meticilina y su mecanismo de acción	17
2.4 <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina	18
2.5 Alternativas contra infecciones por SARM	19
2.5.1 Fagoterapia	19
2.5.2 Nanotecnología	20
2.5.3 Péptidos antimicrobianos (PAM)	21
3. DISEÑO METODOLÓGICO	22
4. RESULTADOS	22
4.1 Fuentes de investigación y selección de estudios	22
4.2 Prevalencia de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina	23
4.3. Mecanismo de acción de la fagoterapia, las nanopartículas y los péptidos antimicrobianos	25
4.3.1. Fagoterapia	25
4.3.2. Nanotecnología	28
4.3.3. Péptidos antimicrobianos	30
5. DISCUSIÓN	35
6. CONCLUSIÓN	39
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tinción de Gram y colonias β -hemolíticas de <i>Staphylococcus aureus</i> en Agar sangre.	16
Figura 2. Representación esquemática del mecanismo de acción de la meticilina en <i>S. aureus</i> .	17
Figura 3. Principales mecanismos de resistencia a los antibióticos observados en las bacterias SARM.	19
Figura 4. Ciclo lítico de los bacteriófagos.	26
Figura 5. Ciclo lisogénico.	27
Figura 6. Micrografías electrónicas de barrido de fagos unidos a células de <i>Staphylococcus aureus</i> .	27
Figura 7. Mecanismos de acción antibacterianos de diversas nanopartículas.	29
Figura 8. Microscopía electrónica de barrido (SEM) de células de SARM tratadas con nanotecnología.	30
Figura 9. Mecanismo de acción de los péptidos antimicrobianos.	31
Figura 10. Microscopía electrónica de barrido (SEM) de células de SARM tratadas con oxacilina, ASP-1 y no tratadas.	32

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ventajas y desventajas de las diferentes alternativas a los antibióticos	32
---	----



ESTUDIO DE NUEVAS ALTERNATIVAS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES CAUSADAS POR *Staphylococcus aureus* RESISTENTE A la METICILINA (SARM)

RESUMEN

Staphylococcus aureus es responsable de una amplia variedad de problemas de salud, que incluyen desde lesiones en la piel y tejidos blandos hasta casos extremadamente graves que ponen en riesgo la vida. En respuesta a esta situación, se han desarrollado antibióticos para combatir este tipo de cuadros; no obstante, con el paso del tiempo, *S. aureus* ha desarrollado resistencia a la penicilina, meticilina y vancomicina.

Esta situación ha tenido un impacto significativo en la salud pública y a nivel económico en la industria farmacéutica, dado que *S. aureus* desarrolla resistencia de manera rápida y continua, lo que reduce la eficacia de los antibióticos, aumentando la tasa de mortalidad relacionada con este microorganismo.

En este documento, se llevó a cabo una revisión bibliográfica sobre la resistencia de *Staphylococcus aureus* a la meticilina y las posibles soluciones para combatirla. La metodología se basó en el análisis de artículos científicos provenientes de diversas bases de datos, específicamente enfocados en la fagoterapia, la nanotecnología y los péptidos antimicrobianos como tratamientos contra las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM). Esta revisión proporciona una comprensión más

profunda del mecanismo de acción de cada una de estas alternativas, así como de sus ventajas y desventajas.

En esta revisión se pudo evidenciar que tanto la fagoterapia, la nanotecnología y los péptidos antimicrobianos tienen algunas ventajas en común como el amplio espectro de actividad, mecanismos de acción únicos y menor propensión a la resistencia; sin embargo, entre las desventajas se pueden mencionar que tiene limitaciones en la efectividad, especificidad limitada y complejidad en la producción y administración.

INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana es un fenómeno en el cual las bacterias que antes eran sensibles a los agentes antibacterianos desarrollan mutaciones o adquieren genes de resistencia, permitiendo expresar proteínas como bombas eflujo, modificar el sitio blanco del antibiótico o producir enzimas, con lo cual evaden o neutralizan el mecanismo de acción de los fármacos [1,2]. La combinación de varios mecanismos de resistencia puede hacer que las bacterias sean resistentes a múltiples antibióticos o a todos los que se utilizan en la clínica, lo que se conoce con los términos multiresistencia y panresistencia, respectivamente [3].

Según la Organización mundial de la salud (OMS), la resistencia a los antibióticos, es un problema creciente y de magnitud global, el cual se ha convertido en una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Cada día las infecciones causadas por microorganismos resistentes se vuelven más difíciles de tratar con los antibióticos tradicionales, lo cual se convierte en una de las mayores amenazas de salud pública [4,7].

Actualmente, la producción de estos fármacos por parte de las industrias farmacéuticas se ve afectada, ya que no resulta rentable desarrollar nuevos compuestos que puedan perder su efectividad en tiempos cortos, debido a la adquisición de nuevos mecanismos de resistencia por parte de los microorganismos. Lamentablemente, la aparición de esta resistencia es

paralela al uso clínico de estos medicamentos; a mayor utilización, mayor incremento de la resistencia, especialmente cuando no se emplean de manera adecuada [5,6].

Conforme a ello, se ha evidenciado un alarmante aumento de la resistencia bacteriana a causa del inadecuado uso de los antibióticos, prescripción inadecuada, venta libre de medicamentos, el empleo de antibióticos en la ganadería y en la agricultura; así como también, por la falta de prevención y control de infecciones [2,3].

Staphylococcus aureus es una de las causas más frecuentes de morbimortalidad a nivel global. Es un patógeno que provoca una gran cantidad de infecciones cutáneas no complicadas, como también infecciones graves alrededor del mundo.

Entre sus enfermedades está la neumonía, una de las más comunes, además puede afectar la piel y tejidos blandos, causando impétigo, piel escaldada o celulitis, forúnculos, abscesos entre otras. Puede causar otras complicaciones como: bacteriemia, sepsis, shock séptico, endocarditis, miocarditis, pericarditis, osteomielitis o meningitis.[6]

Las infecciones causadas por SARM representan una preocupación significativa a nivel mundial debido a la resistencia a múltiples antibióticos y la capacidad de ser adquirida tanto en hospitales como en la comunidad. Este patógeno afecta tanto a niños como a adultos a nivel mundial, causando principalmente infecciones de piel y tejidos blandos que progresan a bacteriemia lo que provoca tasas de mortalidad entre el 15 y 60%. En Colombia también ha tenido gran impacto, ya que de acuerdo con una investigación realizada por la Universidad de la Sabana, Colombia, en el 2017 se demostró que SARM es el principal germen causante de las infecciones adquiridas en el hospital y es encontrado en más de 60% de infecciones por *S. aureus* en hospitalización y unidades de cuidado intensivo (UCI) [5, 55].

De otra parte, es importante resaltar que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha determinado patógenos de prioridad elevada para vigilancia, como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Helicobacter pylori*, *Enterobacterales*, *Staphylococcus aureus*,

entre otros, en los cuales se ha demostrado un mayor nivel de resistencia a los antibióticos; esta situación se vuelve más crítica en poblaciones de extrema pobreza, y entornos con malas prácticas de promoción y prevención en salud [9,10].

La presente revisión pretende buscar en la literatura nuevas alternativas para el tratamiento de infecciones provocadas por el microorganismo *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), una bacteria, de gran importancia clínica y listada entre los microorganismos de prioridad elevada para vigilancia por la OMS. Este trabajo tiene una gran utilidad ya que permite resaltar la importancia de estudios que se han venido realizando en los últimos años, respecto a la fagoterapia, la nanotecnología y los péptidos antimicrobianos como una de las posibles soluciones al tratamiento de infecciones bacterianas, en este caso causadas por el SARM.

1. ANTECEDENTES

1.1 *Staphylococcus aureus*

Los primeros indicios de resistencia bacteriana aparecen en el año 1940, cuando los científicos; Chain y Abraham, demostraron por primera vez la existencia de las enzimas betalactamasas en una cepa de *Escherichia coli* y, en el año de 1944 se evidenció cómo estas betalactamasas estaban involucradas en la resistencia a las penicilinas por el microorganismo *Staphylococcus aureus*; tiempo después se demostró que estas enzimas también se encuentran en otros géneros bacterianos [10].

En el año 1946 se reportaron cepas de *S. aureus* resistentes a la penicilina, por lo cual, en 1959 se comienza a usar la meticilina como tratamiento de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*; sin embargo, en 1961 se reporta en Inglaterra el primer caso de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y se estimó como un patógeno relacionado al cuidado de la salud [11].

A partir de los años 70, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina se propaga por todo el mundo, causando graves infecciones intrahospitalarias. En 1984 Mc Douglas y Thornsberry establecieron el concepto de *S. aureus* con susceptibilidad borderline o bajo nivel de resistencia (BORSA), ya que se reportó la aparición de cepas de *Staphylococcus aureus* con susceptibilidad intermedia a las penicilinas. En 1997 en Japón se reportó la primera cepa de *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (cepas VISA) y en 2002 en Estados Unidos se registró la primera cepa resistente a vancomicina [12,13].

1.2 Fagoterapia

El estudio de la fagoterapia inicia a partir del siglo XX gracias a Frederick Twort y Félix d'Herelle quienes descubren los bacteriofagos, un tipo de virus con la capacidad de infectar y destruir bacterias, desde allí se propuso como tratamiento a diferentes tipos de infecciones bacterianas; sin embargo, en 1940 esta técnica se deja a un lado debido a los avances en la antibioticoterapia [14].

Entre 1983 y 1987, se realizaron estudios de fagoterapia en Polonia y la Unión Soviética, los cuales demostraron efectividad del 92,4% en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos causadas por *S. aureus*; diferentes fagos mostraron ser exitosos en provocar la lisis o destrucción de la bacteria, lo que resultó en la eliminación de la infección [15].

En el año 2017, Chhibber, et al., evaluaron el efecto terapéutico de transfersomas en infecciones de piel y tejidos blandos a través de la administración transdérmica de un cóctel de fagos líticos en un modelo de ratón infectado con SARM; los resultados mostraron que las infecciones del muslo del ratón se resolvieron en un período de 7 días [16]. Así mismo, Chen et al., en el 2022, realizaron un estudio que se basaba en probar tanto *in-vivo* como *in-vitro* la eficacia antibacteriana de un cóctel de fagos (PHB22a, PHB25a, PHB38a y PHB40a) complementado con iones de calcio y zinc contra la cepa SARM S-18; los resultados

indicaron que el cóctel de fagos eliminó de manera eficaz las biopelículas de los tejidos de ratones infectados con la cepa SARM S-18 [16].

En el año 2022, Rezaei, et al., aislaron y caracterizaron un bacteriofago lítico de la familia *Cystoviridae*, de aguas residuales hospitalarias, con una actividad antibacteriana contra el SARM. Se realizó la medición de la actividad lítica del fago y la determinación de los títulos de los lisados de fagos, utilizando el ensayo de placa de doble capa. El fago aislado demostró un amplio rango de actividad lítica contra SARM y lisó el 80% de las cepas clínicas de SARM aisladas de escaras y heridas en pacientes diabéticos; adicionalmente, el bacteriofago permaneció activo y estable a diferentes condiciones ambientales, de pH y concentraciones de NaCl de hasta el 15%. En este estudio se concluyó que, considerando las características del fago, este podría ser un buen candidato para el tratamiento de infecciones causadas por el SARM [17].

En el año 2023, Yuwen, et al., aislaron y caracterizaron un fago de la familia *Herelleviridae*, llamado StAP1, de aguas residuales del hospital chino Southwest. El fago se aisló utilizando como huésped a la cepa SARM XN61, se obtuvo un sobrenadante de fagos de alta concentración, evaluando diversas condiciones de temperatura y pH, de lo cual concluyeron que es un fago relativamente estable. Posterior a esto, se utilizó el fago StAP1, en un grupo de ratones que desarrollaron abscesos subcutáneos, obteniendo resultados satisfactorios a los 6 días de tratamiento con el fago; los animales presentaron reducción en el daño tisular y la colonización bacteriana, en comparación con el grupo control que no evidenció la resolución de la infección. Se pudo evidenciar que el tratamiento con este tipo de fago resulta tener un efecto terapéutico efectivo [18].

1.3 Nanotecnología

La nanotecnología ha revolucionado el desarrollo científico y tecnológico. Esta disciplina se enfoca en crear y manipular tecnologías a escala atómica, que van desde 1 hasta 100 nanómetros. Gracias a su diminuto tamaño, las nanopartículas desarrolladas poseen propiedades únicas que mejoran su adaptabilidad y funcionalidad, lo que las hace especialmente efectivas para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades [98].

Desde hace años las nanopartículas se han caracterizado por sus propiedades antimicrobianas y antisépticas. En los siglos XVII y XVIII el nitrato de plata (AgNO_3) era utilizado en el tratamiento de las úlceras presentes en la piel. En el año 1899 se llevó a cabo el primer reporte de obtención de nanopartículas de plata y años más tarde se elaboró un producto llamado collargol el cual fue empleado como tratamiento de heridas crónicas gracias a sus propiedades bactericidas. El año 1920 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó soluciones de plata iónica (electro coloidales) como agentes antibacterianos [19].

Bhise Ketki, et al., en el año 2019 llevaron a cabo un estudio en el que se emplearon nanopartículas lipídicas de vancomicina y cefazolina. Utilizando el método de evaporación de fase inversa modificado, se produjeron liposomas con tamaños comprendidos entre 170 y 198 nm, alcanzando una carga alta del 40% y 26% (peso/peso) para VAN (Vancomicina) y CFZ (Cefazolina), respectivamente. La combinación de VAN liposomal (LVAN) y CFZ liposomal (LCFZ) resultó en una reducción significativa de 7,9 veces en comparación con el uso de LVAN solo. Por consiguiente, la administración conjunta de LVAN y LCFZ ofrece una estrategia más efectiva para combatir las infecciones por SARM [20].

De igual manera, en el año 2019, Chumbo Lu, et al., realizaron un estudio en el que se utilizó la terapia fotodinámica con luz infrarroja cercana (NIR) para abordar la resistencia a la metilicina en *Staphylococcus aureus*. Se creó un compuesto magnético llamado Cloro e6

magnético fusionado con quitosano (CS) que puede atrapar bacterias y convertir la luz NIR en energía para mejorar la acción antimicrobiana. En pruebas con ratones infectados, aquellos tratados con CS-MP-Ce6 Ns y láser NIR mostraron una mejoría en la curación de heridas, mientras que los ratones no tratados o no expuestos al CS-MP-Ce6 Ns y láser presentaron signos graves de propagación de la infección de la piel. En cuanto a la inactivación fotodinámica *in-vitro* se demostró que en el grupo de SARM no tratado con CS-MP-Ce6 la membrana estaba lisa e intacta, por el contrario las células de SARM que fueron tratadas con CS-MP-Ce6 bajo irradiación sus membranas se deformaron por completo. Se demostró que CS-MP-Ce6 con láser se puede emplear como terapia fotodinámica *in-vivo* para tratamiento de infecciones locales contra SARM [21].

Singh, et al., en el 2022 evaluaron el efecto antimicrobiano *in-vivo* e *in-vitro* de nanopartículas de plata coloidal (cAgNP) en úlceras crónicas del pie diabético; las cAgNPs mostraron *in-vitro* la inhibición de formación de biopelículas de MRSA en el 91% y en *Enterococcus spp.* resistente a la vancomicina (VRE) en el 75%. Al utilizar nanopartículas de plata coloidal (cAgNP) se observó una reducción significativa en la cantidad de microorganismos presentes en pacientes con úlceras crónicas en los pies debido a la diabetes. Estas nanopartículas parecen tener un efecto positivo en la disminución de la carga microbiana en las úlceras tratadas [22].

1.4 Péptidos antimicrobianos

Por otro lado, los péptidos antimicrobianos (PAM) son moléculas pequeñas de proteínas con actividad antibacteriana, antibacterial y fúngica, producidos por distintos tipos de células en diferentes organismos [23]. Son sustancias con mecanismos de acción complejos que interactúan contra patógenos a través de la membrana o también afectando sus funciones internas como la replicación del ADN, la síntesis de proteínas, entre otros [23,24]. El primer

péptido antimicrobiano (PAM) de origen animal fue aislado a partir de leucocitos de conejo en el año 1956, y desde ese entonces se han estudiado más de 500 PAM naturales, obtenidos a partir de animales, plantas, hongos y bacterias. Estos PAM contribuyen a combatir a microorganismos patógenos [25].

L Zouhir et al., en el 2016 demostraron el efecto bactericida de la combinación de aceites esenciales de plantas junto con péptidos antimicrobianos, donde comprobaron que de 118 péptidos estudiados, 88 mostraron efectividad contra el SARM. El aceite esencial de la plata de limón fue el que demostró un efecto completo en la inhibición del crecimiento de SARM [26].

Yang et al., en el 2021, sintetizaron una serie de compuestos funcionales que contenían grupos guanidinio, estos se incorporaron a los péptidos con el objetivo de facilitar su entrada al microorganismo y así evaluar su eficacia en el tratamiento de heridas infectadas por SARM. Los resultados de este estudio demostraron que, de los péptidos utilizados, el polímero de L-lisina (PLL) funcionalizado con guanidinio presentó una mejor actividad bactericida contra el SARM [27].

Lu X et al., en el 2024 identificaron y caracterizaron RK22, un péptido antimicrobiano de *Hirundinaria manillensis* contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM). Para evaluar la actividad antibacteriana de RK22 se seleccionaron 2 cepas aisladas en clínica: SA220823 y SA15772 y 3 cepas resistentes a la meticilina: SARM-Z, SARM 11 y SARM 22, donde las dos primeras cepas mencionadas evidenciaron un valor de concentración mínima inhibitoria (CMI) de 12,5 µg/ml, y la cepas resistentes a la meticilina un CMI de 6,25 µg/ml. Lo que indicó que teniendo en cuenta el CMI, la sensibilidad de las cepas de *S. aureus* a RK22 puede variar dependiendo de si son resistentes a los antibióticos o no, en este caso el péptido RK22 fue más eficaz contra las cepas resistentes: SARM- Z, SARM 11 Y SARM 22 [28].

Este péptido exhibió una buena actividad antibacteriana contra cepas de *S. aureus* tanto sensibles como resistentes a los antibióticos, ya que entre CMI sea más bajo, este indica una mayor eficacia del antimicrobiano contra el microorganismo [28].

2. MARCO REFERENCIAL

2.1 *Staphylococcus aureus*

Esta bacteria se caracteriza por tener morfología de Cocos y afinidad a la coloración Gram positiva con diámetro de 0.5 a 1.5 μm , agrupados en pares, tétradas o formando racimos de uvas. Alexander Ogston introdujo el nombre de *Staphylococcus* del griego staphyle que significa racimo de uvas. Son bacterias no móviles, no esporuladas, anaerobias facultativas, β hemolíticas, catalasa y coagulasa positivo [29,30].

Su pared celular se compone principalmente de una capa gruesa de peptidoglicano, ácidos teicoicos y lipoteicoicos A. El peptidoglicano está compuesto de la repetición de subunidades alternas de los polisacáridos ácido N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico con enlaces β 1,4; estas cadenas a su vez tienen un puente de pentaglicina que es característico para *S. aureus*. Esta capa de peptidoglicano proporciona resistencia y rigidez a la pared celular [31,32].

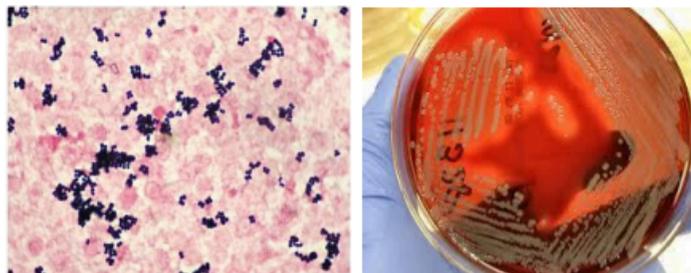


Figura 1. Tinción Gram y colonias β -hemolíticas de *Staphylococcus aureus* en medio Agar sangre [33].

2.2 Infecciones causadas por *S. aureus*

Este microorganismo hace parte de la microbiota de los seres humanos encontrándose principalmente en la piel, en la zona nasofaríngea, pliegues inguinales y axilares; sin embargo, este puede causar infecciones en piel y tejidos blandos (músculos, tendones, tejidos grasos, vasos sanguíneos), colonizar dispositivos médicos, y también ha sido relevante en las enfermedades transmitidas por alimentos [29, 30].

Algunas de las complicaciones potencialmente graves de la bacteriemia estafilocócica son el shock séptico y las infecciones metastásicas severas, como endocarditis aguda, miocarditis, pericarditis, meningitis, artritis, osteomielitis, neumonía y abscesos [29, 34].

2.3 La Meticilina y su mecanismo de acción

La metilina hace parte de las penicilinas y a su vez pertenece al grupo de antibióticos betalactámicos. El mecanismo de acción de estos antibióticos consiste en la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana e inducción de la autólisis [1, 35].

Las proteínas de unión a la penicilina (PBP), son enzimas necesarias para que el microorganismo lleve a cabo la síntesis de peptidoglicano. La metilina se va a unir a estas enzimas impidiendo así, la síntesis de la pared celular, y además activa la autolisina bacteriana endógena, para destruir la capa gruesa de peptidoglicano [35, 36]. Como se evidencia en la figura 2, la metilina (A) para llevar a cabo su mecanismo de acción, se une a las PBP que están en la superficie del microorganismo, iniciando así la inhibición de la síntesis de la pared celular.



Figura 2. Representación esquemática del mecanismo de acción de la meticilina en *S. aureus* [37].

2.4 *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

El mecanismo de adquisición de resistencia a la meticilina en el *Staphylococcus aureus* se inicia con la incorporación del gen *mecA* a través de la transferencia horizontal de genes. Este gen *mecA* es transportado en un cassette estafilocócico *mec* (SCC*mec*), y es el responsable de la codificación de la proteína fijadora de penicilina 2a (PBP2a). Esta proteína muestra una baja afinidad hacia los antibióticos betalactámicos, como la meticilina. La PBP2a consta de 3 dominios; un dominio transpeptidasa, un dominio transmembrana y un dominio que no se une a penicilina, el cual posee un sitio alostérico, es decir, que no es un sitio activo, pero que puede modular la actividad de la enzima cuando se une a ciertos ligandos, como por ejemplo iones u otras proteínas, lo cual puede alterar la estructura de la PBP2a, afectando la capacidad de la PBP2a para unirse la penicilina u otros antibióticos β -lactámicos en su sitio activo [38, 39, 40].

Los sitios activos de las PBP2a, en comparación con el sitio activo de PBP nativas; son menos accesibles para los β -lactámicos, ya que están ubicados en una hendidura estrecha y extendida, lo que provoca un bloqueo en el sitio de acción o blanco del antibiótico, así la bacteria puede continuar con las síntesis de peptidoglicano y como resultado, los antibióticos

betalactámicos se vuelven ineficaces contra la bacteria debido a esta resistencia adquirida [36,38,39].

Por lo tanto la resistencia a la metilicina implica resistencia a los antibióticos betalactámicos, a excepción de las cefalosporinas de quinta generación, ya que ellas tienen una estructura química modificada que les permite una mayor afinidad por las PBP2a. SARM adicional a ser resistente a la mayoría de los antibióticos β -lactámicos, también podría presentar resistencia a los macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B (MLS_B), la cual se expresa con dos fenotipos principalmente; resistencia constitutiva (MLS_{Bc}) a cualquier antibiótico de este grupo; resistencia inducible (MLS_{Bi}) mostrando resistencia a los macrólidos como la eritromicina y la azitromicina, pero con sensibilidad *in-vitro* a clindamicina y estreptograminas. Así mismo, también pueden presentar resistencia a las tetraciclinas y/o al linezolid, lo cual genera gran preocupación a nivel mundial en cuanto a la ineficacia de muchos antibióticos y la necesidad de buscar mejores alternativas efectivas [41,42].

Como se ilustra en la figura 2, SARM podría ser resistente a la metilicina por dos mecanismos: expresión de una forma alternativa de la proteína PBP2 fijadora de penicilina, denominada PBP2a, con afinidad de unión reducida por el antibiótico y por la producción y liberación de la enzima β -lactamasa que escinde e inactiva las moléculas de antibióticos.

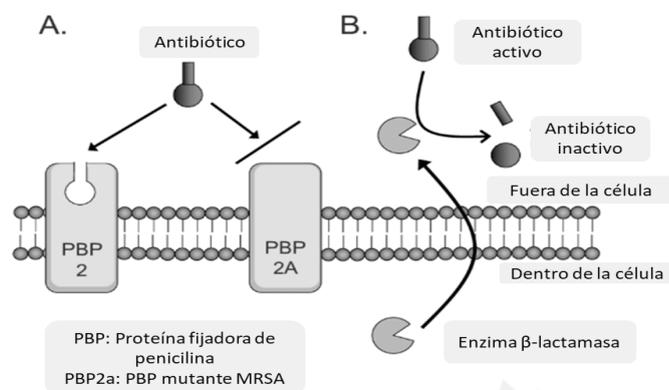


Figura 3. Principales mecanismos de resistencia a los antibióticos observados en las bacterias SARM [43].

2.5 Alternativas contra infecciones por SARM

2.5.1 Fagoterapia

Son virus que infectan y parasitan exclusivamente a las bacterias. Los fagos tienen la capacidad de regular las poblaciones bacterianas naturales y se consideran elementos antibacterianos esenciales para los ciclos biológicos de la naturaleza. Son muy abundantes en la naturaleza y se pueden encontrar en cualquier ecosistema, siendo capaces de infectar a más de 140 géneros bacterianos distintos. Se cree que los fagos son las entidades biológicas más abundantes del planeta, con una masa biológica cercana a los 10^{31} fagos [44].

Para obtener los fagos se necesita de una bacteria huésped. Los bacteriófagos pueden ser aislados de fuentes naturales, como agua de mar, suelo, aguas residuales o muestras de alimentos, donde las bacterias son abundantes. Se pueden utilizar técnicas de cultivo selectivo para aislar bacteriófagos específicos que infectan las cepas bacterianas objetivo [44, 45].

2.5.2 Nanotecnología

La técnica se basa en el uso de nanopartículas (NPs), diminutos materiales con una estructura microscópica que oscila entre 10 y 100 nanómetros en tamaño. Estas características de tamaño, forma y área de superficie varían según el método de síntesis y las condiciones experimentales empleadas. Existen diversos tipos de nanopartículas con propiedades y aplicaciones específicas, las cuales están determinadas por su clasificación como orgánicas o inorgánicas [46].

Las nanopartículas se pueden obtener mediante diferentes procesos; la síntesis química, física y síntesis biológica. La síntesis química se basa en la utilización de reductores y agentes de terminación, tales como surfactantes y polímeros, que contribuyen a controlar el crecimiento

del material [47].

La síntesis física utiliza dos categorías: *Top down* y *Bottom up*, la primera técnica se basa en formar las nanopartículas a partir de la división de sólidos de mayor tamaño mediante métodos como la molienda o el desgaste. La técnica *Bottom up* es una técnica ascendente que consiste en sintetizar nanopartículas a partir de la condensación de átomos o moléculas, ya sea en fase gaseosa o en solución [47,48].

La síntesis biológica o síntesis verde, consiste en utilizar agentes reductores y estabilizantes que son ecológicos, como proteínas, péptidos, carbohidratos, diversas especies microbianas como bacterias, hongos y levaduras, así como algas y plantas para la producción de nanopartículas, los cuales son métodos sostenibles ambientalmente [47].

Estas nanopartículas pueden desempeñar dos funciones principales. Por un lado, actúan como portadoras de antibióticos, mejorando su eficacia al dirigirlos directamente a las células bacterianas. Este enfoque reduce la posibilidad de resistencia bacteriana y minimiza la toxicidad para las células humanas, ya que entrega el medicamento directamente a las bacterias, potenciando así su efecto terapéutico. Por otro lado, estas nanopartículas también pueden combatir directamente los microorganismos mediante procesos físicos o bioquímicos [48, 49,50].

2.5.3 Péptidos antimicrobianos (PAM)

Los PAM son un tipo de moléculas de bajo peso, compuestas por 10-100 aminoácidos, se caracterizan por tener una carga positiva debido a la presencia de un gran número de aminoácidos básicos, en su mayoría lisina y arginina, poseen una naturaleza hidrofóbica y anfipática en pH fisiológico. Los péptidos se pueden clasificar de acuerdo al organismo productor, célula objetivo y mecanismo de acción [51,52].

Los péptidos antimicrobianos (PAM) se pueden extraer de células y tejidos tanto de humanos como de animales. Por ejemplo, en la leche materna humana se encuentran dos PAM conocidos como lactoferricina y catelicidina. Además, las plantas también producen de forma natural péptidos antimicrobianos como parte de su sistema de defensa contra patógenos. Ejemplos conocidos de estos péptidos son las defensinas y las thioninas. Y adicionalmente, algunos péptidos antimicrobianos pueden ser sintetizados en laboratorio utilizando técnicas de síntesis química. Esto implica la construcción secuencial de los aminoácidos que componen el péptido para obtener la secuencia deseada [52].

3. DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó recopilación bibliográfica en las bases de datos: pubmed, scielo, google académico, BVS, con el fin de identificar investigaciones sobre el SARM y nuevas alternativas para su tratamiento.

Criterios de inclusión:

- Artículos del 2010 a 2024.
- Idioma: Inglés y español.
- Temas: Resistencia bacteriana, SARM, fagoterapia contra SARM, nanopartículas contra SARM, péptidos antimicrobianos contra SARM, mecanismos de acción, bacterial resistance, antimicrobial peptides, phage therapy, nanotechnology, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, mechanisms of action, antimicrobial mechanisms.

Criterios de exclusión: se excluyeron artículos que:

- Tenían más de 15 años de publicados.
- No estaban relacionados con fagoterapia, nanopartículas y/o péptidos antimicrobianos contra SARM.

- No estaban disponibles en bases de datos reconocidas, o que tenían acceso restringido por pago.

4. RESULTADOS

4.1 Fuentes de investigación y selección de estudios

La búsqueda se realizó utilizando como palabras clave: Resistencia bacteriana, SARM, fagoterapia contra SARM, nanopartículas contra SARM, péptidos antimicrobianos contra SARM, mecanismos de acción, bacterial resistance, antimicrobial peptides, phage therapy, nanotechnology, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, mechanisms of action, antimicrobial mechanisms.

De las referencias analizadas en esta revisión bibliográfica, 21 artículos correspondieron a información sobre nanotecnología, 21 a péptidos, 21 a fagoterapia y 34 correspondieron a la epidemiología y los mecanismos de resistencia en *Staphylococcus aureus*.

4.2 Prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

Cada año, se estima que aproximadamente 700.000 personas fallecen debido a la resistencia de las bacterias a los antibióticos. En el año 2019, esta problemática se relaciona con 4.95 millones de muertes. Además, si no se implementan estrategias eficaces para abordar este desafío, se proyecta que para el año 2050 se registrarán 10 millones de fallecimientos [53, 54].

Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (SARM) se ha aislado alrededor del mundo; La prevalencia de infecciones por SARM adquirido en el Hospital (HA- SARM), en Portugal para el año 2013 se fue del 58,4%; en Pakistán en el año 2017 del 52%; en India en el 2019 del 46%; en China durante el periodo 2015 - 2017 fue del 45% y en Noruega de 2008 a 2016

fue del 38,9%. Por el contrario, hubo una menor prevalencia de HA- SARM en algunos países como Alemania con 4,6% durante el 2016; en México en 2022 19,1%, en Australia en el mismo año 15,1% y 26% en Italia en el mismo período [55].

También se observó una creciente prevalencia de infecciones respecto al SARM adquirido en la comunidad, en Japón con un 79% en el 2022; el 84,9% en Australia en el mismo año; 61% en Noruega en el mismo periodo y 43% en Irán en el mismo año. No obstante, hubo una baja prevalencia en otros territorios, cómo, Egipto con 16% en el 2022, China con 1,7% en el 2018, 7,3% en Georgia en el 2005 [55].

En relación con la prevalencia en Colombia, durante el periodo comprendido entre el 2018 y el 2022, se evidenció una mayor prevalencia de 44,6% de infecciones por SARM en hospitales [56].

En la ciudad de Valledupar, durante los meses de abril a julio de 2013 en el Hospital Rosario Pumarejo de López, se determinó la prevalencia de la resistencia a la meticilina, macrólidos y lincosamidas en *Staphylococcus aureus*. Donde los resultados de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana: Sensible(S) Intermedia (I), Resistente (R), revelaron la presencia de cinco fenotipos distintos en los macrólidos y lincosamidas analizados.

El fenotipo más común, representado por S-S, mostró sensibilidad a eritromicina y clindamicina en el 78% de los casos. Le siguió el fenotipo R-R, con un 16%, indicando resistencia constitutiva a ambos antimicrobianos (MLSBc). Se encontraron otros fenotipos menos frecuentes, (I-I) con sensibilidad intermedia 2% para ambos antibióticos, (I-S), con sensibilidad intermedia eritromicina y sensibilidad para clindamicina en un 2%, y por último en 2% faltante representado por el fenotipo R-S, que mostró resistencia a eritromicina y sensibilidad a clindamicina, con resistencia inducible a esta última (MLSBi), Cabe destacar que todas las cepas que presentaron los fenotipos MLSBc y MLSBi también mostraron

resistencia conjunta a la meticilina. La mayoría de las cepas con fenotipo constitutivo mencionadas en el estudio fueron de consulta externa (12%) y hospitalización (4%), mientras que el fenotipo inducible tuvo una frecuencia del 2% procedente únicamente de hospitalizaciones. Además, las muestras predominantes para ambos fenotipos fueron heridas quirúrgicas [42].

4.3. Mecanismo de acción de la fagoterapia, las nanopartículas y los péptidos antimicrobianos

4.3.1. Fagoterapia

Los fagos se unen a receptores de la superficie bacteriana, donde inyectan su material genético, que se replica posteriormente. Existen dos posibles ciclos biológicos de los fagos: el ciclo lítico, y el ciclo lisogénico. El ciclo lítico produce la progenie viral y la lisis de la bacteria infectada; mientras que en el ciclo lisogénico el genoma viral se inserta en el cromosoma bacteriano en forma de profago y se transmite horizontalmente en cada división celular [57].

4.3.1.1 Ciclo lítico

Mediante el ciclo lítico el bacteriófago comienza con la adsorción, en la cual el fago se une al receptor de una célula bacteriana específica, como segundo paso está la penetración del material genético del fago en la célula bacteriana, una vez que el material genético del virus está dentro de la célula, se utiliza la maquinaria celular de la bacteria para sintetizar proteínas virales tempranas, gracias a estas proteínas, el fago se comienza a replicar, después se comienzan a sintetizar proteínas virales tardías para ensamblar nuevas partículas de fagos completas, provocando la lisis del microorganismo bacteriano, lo que resulta en la liberación de los contenidos celulares, incluyendo nuevas partículas de fagos. Estas partículas liberadas

pueden entonces infectar otras células bacterianas y repetir el ciclo de replicación viral (ver figura 4) [55, 57].

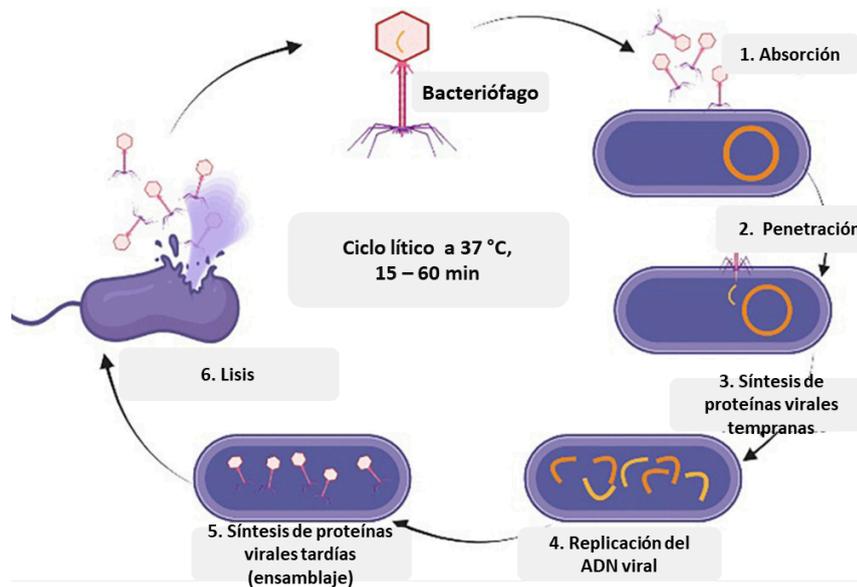


Figura 4. Ciclo lítico de los bacteriófagos [55].

4.3.1.2 Ciclo lisogénico

Fijación: El virus se une a la superficie de la célula huésped.

Penetración: Inyecta su material genético al interior de la célula.

Estos dos pasos anteriores suceden al igual que en el ciclo lítico, sin embargo los pasos nombrados a continuación marcan las diferencias entre estos dos ciclos [55,57].

Integración: Se hace la integración del material genético en sitios específicos, llamados 'sitios de unión', mediante procesos de recombinación, dando paso al profago el cual está en un estado inactivo [58,59].

División celular: Cada vez que la célula huésped se divide, el ADN del profago se replica junto con el ADN de la bacteria, sin producir nuevos viriones, ni causar muerte celular [58,59].

En ciertas condiciones desfavorables, el profago puede activarse y salir del ADN bacteriano, lo que inicia el ciclo lítico. No obstante, en condiciones ambientales favorecidas, también puede desencadenar la lisis. Aunque menos evidente que el ciclo lítico, el ciclo lisogénico ofrece otra manera para que el fago se reproduzca [58,59].

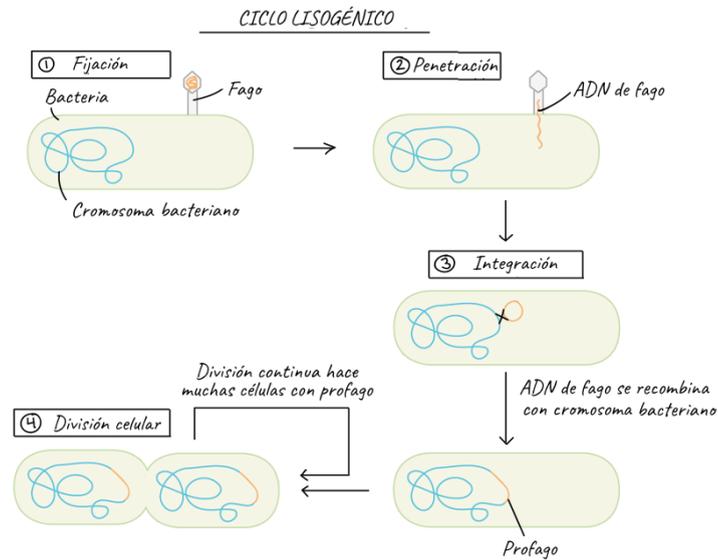


Figura 5. Ciclo lisogénico de los Bacteriófagos [60].

En el año 2016 por Quiñones J et al., aislaron e identificaron 7 fagos con amplia actividad lítica contra *Staphylococcus aureus*, el estudio se llevó a cabo con 170 aislados clínicos, donde mediante ensayos de eficiencia de cultivo en placas (EOP) se evidenció que los nuevos fagos prevenían eficazmente el crecimiento del 70 al 91 % de los SARM y *Staphylococcus aureus* sensibles a la meticilina (MSSA). Mediante microscopía electrónica se observó como los fagos se fijaban a la superficie celular. Así como se observa en la figura 6 [61].

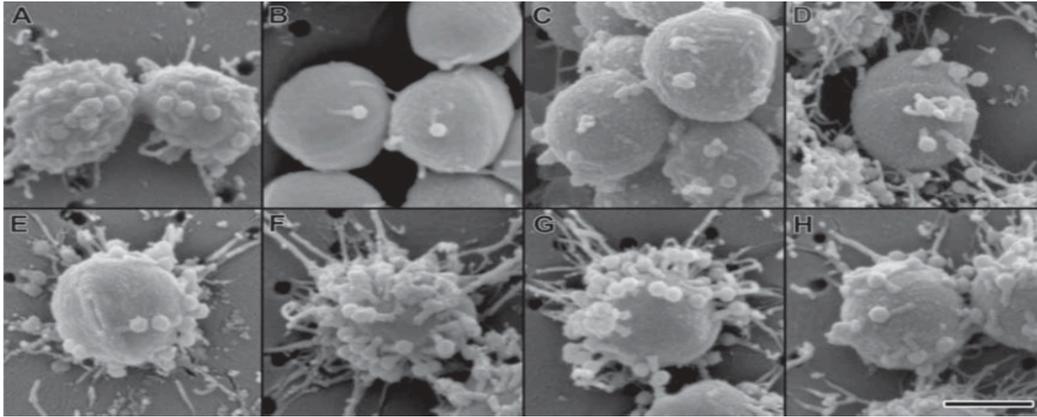


Figura 6. Micrografías electrónicas de barrido de fagos unidos a células de *Staphylococcus aureus* [61].

4.3.2. Nanotecnología

Los diferentes mecanismos específicos mediante los cuales las nanopartículas(NP) pueden afectar a las células bacterianas son:

- **Producción de especies reactivas de oxígeno (ROS):** Genera estrés oxidativo en la membrana y daño celular [55].
- **Liberación de iones de metales pesados:** Varias nanopartículas pueden liberar al interior de la bacteria, iones de metales pesados, como oro, plata o cobre, entre otros, los cuales son tóxicos para estas células bacterianas e interfieren con sus funciones vitales [55,62].
- **Alteración de la permeabilidad de la membrana:** Perturban la estructura y función de la membrana celular bacteriana, lo que puede causar la pérdida de la integridad de la célula y la entrada de sustancias tóxicas [55, 62].
- **Alteración de la función de la bomba de eflujo:** Las NP pueden interferir con la actividad de las bombas de eflujo, que normalmente expulsan sustancias tóxicas fuera de la célula, lo que puede aumentar la susceptibilidad de la bacteria a los agentes antimicrobianos [55].

- **Daño a la pared celular y la membrana plasmática:** Las NP pueden provocar daño físico a la pared celular y a la membrana plasmática de las células bacterianas, lo que puede causar la ruptura de la célula y la liberación de su contenido celular [55].

Estos mecanismos de acción de las nanopartículas se pueden ver en la figura 7.

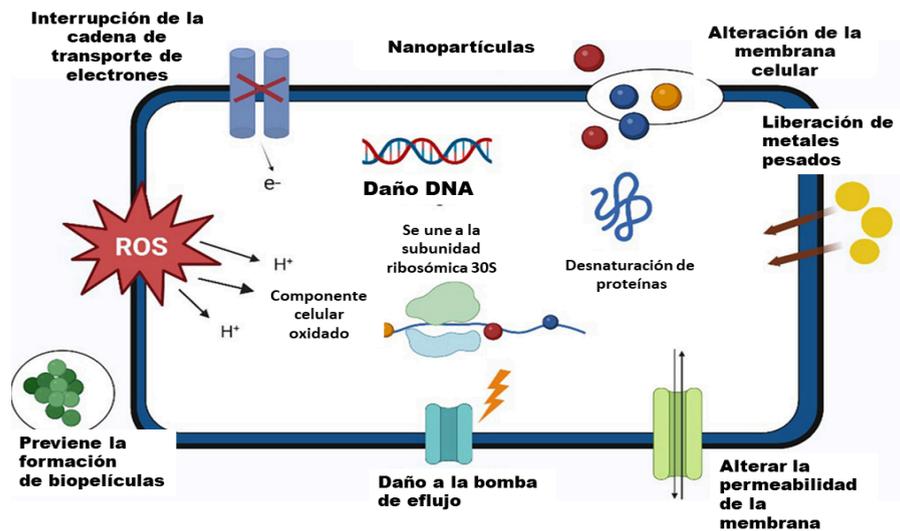


Figura 7. Mecanismos de acción antibacterianos de diversas nanopartículas [55].

Naskar A. et al., llevaron a cabo un estudio en el año 2020 para evaluar la actividad antimicrobiana de nanopartículas. Nanopartículas de plata unidas con óxido de zinc se combinaron con eritromicina para producir un nanocompuesto (AZE3). La evaluación de la actividad antimicrobiana contra SARM se realizó mediante el ensayo de difusión en agar y se complementó con microscopía electrónica de barrido. Los resultados revelaron que el nanocompuesto de Ag-ZnO (AZO) aumentó la permeabilidad de la pared celular, facilitando la entrada de AZE3 y provocando daño celular, lo que resultó en la muerte de la bacteria. Además, se demostró que AZE3 era aproximadamente 20 veces menos propenso a desarrollar resistencia bacteriana tras múltiples exposiciones en comparación con la eritromicina sola.

Por lo tanto, se concluyó en este estudio que AZE3 posee una mayor efectividad para inhibir el crecimiento de cepas de SARM [63].

En la figura 8 de microscopía electrónica de barrido se observa cepas de SARM (a) sin tratar y en (b) regiones de la membrana de SARM dañadas por AZE3.

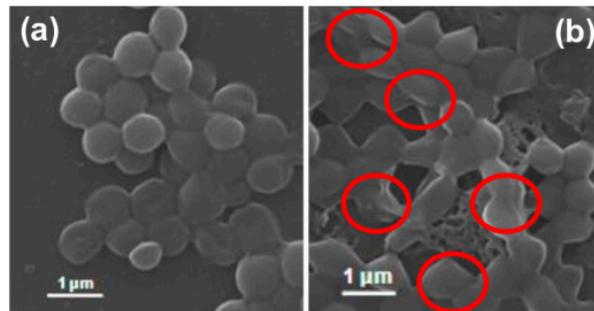


Figura 8. Microscopía electrónica de barrido (SEM) de células de SARM tratadas con nanotecnología [63]

4.3.3. Péptidos antimicrobianos

De acuerdo con el mecanismo de acción, los PAMs se pueden clasificar en membranolíticos que actúan directamente sobre la membrana bacteriana y no membranolíticos, estos van a perforar la célula sin causar daño significantes en la membrana, pero si van a afectar estructuras internas, alterando diferentes procesos vitales del microorganismo como, la replicación del ADN, la síntesis de proteínas, entre otros [24, 64,65]

De otra parte, los PAMs también pueden inhibir la formación de biopelículas o eliminarlas, como por ejemplo la acción de péptidos derivados de la catelicidina humana LL-37 contra biopelículas de *Staphylococcus aureus*. Por otro lado, aumenta la permeabilidad de la membrana y de la pared celular, causando la fuga de contenido celular, como nucleótidos, aminoácidos y ATP, lo que afecta negativamente la viabilidad y función de las células bacterianas, y finalmente provocando su muerte [65,66].

Por otro lado, existen PAMs que tienen una acción indirecta sobre los microorganismos,

interactuando con el sistema inmune innato y modulando la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria. Estos PAMs reclutan células efectoras, como fagocitos, promueven la maduración de células dendríticas y la diferenciación de macrófagos, así como la apoptosis. [24, 67,68].

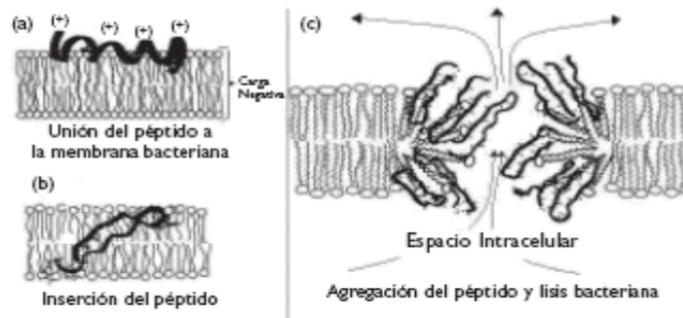


Figura 9. Mecanismo de acción de los péptidos antimicrobianos [69]

Bacillus subtilis ha demostrado una actividad potente contra las células resistentes a la meticilina de *Staphylococcus aureus* (SARM) a través de la producción del péptido denominado ASP-1, el cual actúa sobre la ultraestructura del SARM-4. En la figura 10 se observan células SARM-4 tratadas con oxacilina, tratadas con ASP-1 y no tratadas. En las imágenes de las células SARM-4 tratadas con oxacilina capturadas a las 0, 6 y 12 horas (**a, d y g**), se observó que algunas células se volvieron bicóncavas y deformadas, y una sola célula ubicada cerca del centro mostró una depresión circular a las 12 horas (**d y g**). Por otro lado, las imágenes de las células SARM-4 no tratadas mostraron una morfología normal y varias células sanas en etapa de división (**b, e y h**). Las micrografías de las células tratadas con ASP-1 (**c, f, e, i**) revelaron diferentes características. A las 0 horas (**c**), las células mostraron una morfología normal; sin embargo, a medida que avanzaba el tiempo, las células tratadas con ASP-1 se volvieron bicóncavas y elípticas, exhibiendo colapsos centrales, cráteres profundos y deformaciones (**f - i**). Específicamente, a las 12 horas, las células bacterianas tratadas con ASP-1 mostraron una forma bicóncava colapsada centralmente, con contenido

celular liberado después de la lisis (i). De acuerdo con este estudio se concluyó que ASP-1 es un péptido antimicrobiano único que forma poros en la membrana y la altera, lo que resulta altamente efectivo contra las bacterias y reduce la resistencia a los medicamentos. El fármaco ASP-1 de prueba muestra una fuerte actividad antiestafilocócica y anti-SARM al actuar en la superficie celular, lo que implica un bajo riesgo de resistencia bacteriana. ASP-1 puede considerarse una alternativa prometedora a los antibióticos tradicionales, especialmente para tratar infecciones cutáneas y mucosas [70].

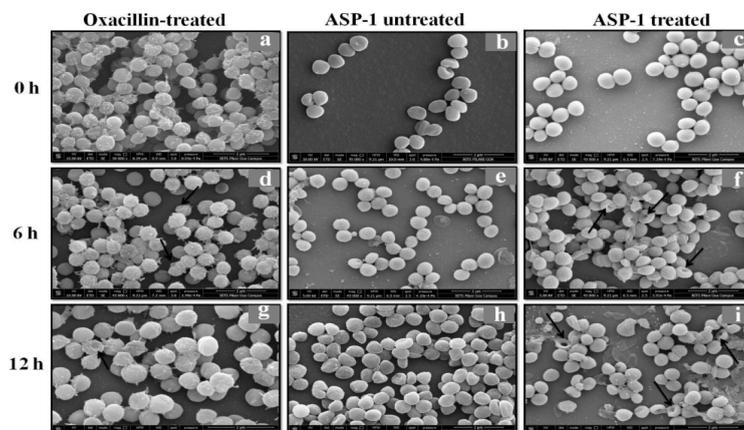


Figura 10. Microscopía electrónica de barrido (SEM) de células de SARM tratadas con oxacilina, ASP-1 y no tratadas. [70]

En resumen, en la tabla 1 se detallan las ventajas y desventajas de la nanotecnología, la fagoterapia y los péptidos antimicrobianos.

Tabla 1: Ventajas y desventajas de las diferentes alternativas a los antibióticos

Ventajas y desventajas			
	Fagoterapia	Nanopartículas	Péptidos

			antimicrobianos
Espectro	Reducido, debido a que afectan sólo cepas bacterianas específicas [71,75]. Excepción: Cócteles de fagos [16, 80].	Amplio, debido a que en algunos casos dependiendo de su diseño, puede afectar a diferentes tipos de bacterias a la vez [76,77].	Amplio, pueden combatir tanto Gram positivas como Gram negativas a la vez, teniendo en cuenta que unos tienen una actividad más selectiva que otros [26, 68,78, 79].
Multiplicación exponencial	Si, tiene la capacidad de replicarse durante el episodio de infección [71].	No [72, 76,77].	No [23,39].
Actividad lítica	Si [16,17].	Si [81].	Si, aunque tiene otros mecanismos de acción como lo es la inhibición metabólica o traduccional [23].
Eliminar Biopelículas	Si, mediante mecanismos innatos [82].	Inhibe la formación de biopelículas [83].	Si, pueden promover la eliminación de la formación de biopelículas [84].

Toxicidad	No afecta a las células eucariotas, ni al microbioma [71, 75].	Puede llegar a ser tóxico debido a su acumulación en órganos y causar nanotoxicidad [72,77, 85].	Algunos péptidos pueden llegar a ser tóxicos para las células huésped o tener efectos secundarios [69].
Desencadena respuesta inmunitaria	Si, el reconocimiento por parte del sistema retículo endotelial, puede desencadenar una respuesta inmunitaria y comprometer la eficacia del fago [71, 75].	Si, algunas nanopartículas pueden ser reconocidas por el sistema inmunológico como cuerpos extraños, lo que puede desencadenar respuestas inflamatorias o inmunitarias no deseadas [86].	Si, puede provocar respuestas inflamatorias o inmunitarias no deseadas si se administra en dosis elevadas o si el sistema inmunológico del paciente está comprometido [69].
Desarrollo resistencia bacteriana	En menor frecuencia comparado con los antibióticos [15, 75].	Los microorganismos pueden desarrollar resistencia a nanopartículas antimicrobianas [77].	Baja probabilidad, debido a su compleja acción antimicrobiana [74].
Costos de producción	Los fagos requieren un proceso de producción y purificación complejo, lo que puede aumentar	La síntesis y el diseño de nanopartículas pueden ser costosos y técnicamente desafiantes [87].	Es costosa ya que requiere de una tecnología especializada [88].

	los costos [15, 71,75].		
--	-------------------------	--	--

5. DISCUSIÓN

La resistencia bacteriana a los antibióticos ha aumentado de manera alarmante en las últimas décadas, reduciendo significativamente la eficacia de estos medicamentos y planteando serios desafíos en el tratamiento de infecciones, lo que hace urgente la adopción de estrategias para abordar este problema global [2, 4].

En particular, la resistencia a la meticilina representa un obstáculo significativo en el manejo de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* (SARM), ya que limita la efectividad de los antibióticos de la clase de los betalactámicos en el control de la infección [39, 40].

En los últimos años, la investigación sobre el microbioma ha revelado que el uso inadecuado y excesivo de agentes antibacterianos, pueden acarrear consecuencias no previstas y no deseadas. Estas consecuencias incluyen la resistencia a los antibióticos, la proliferación de bacterias patógenas en el intestino, la reducción temporal o permanente de la diversidad microbiana y el número de especies, así como una mayor y prolongada vulnerabilidad a las infecciones y un mayor riesgo de recurrencia de estas [89].

Las tasas de morbilidad y mortalidad en infecciones por SARM son más altas en comparación con las infecciones por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (MSSA) y por lo tanto en el ámbito hospitalario se utiliza la vancomicina como opción de tratamiento, No obstante, debido al aumento en la frecuencia de las infecciones causadas por SARM y al uso generalizado de vancomicina, la efectividad de esta última contra el SARM ha ido disminuyendo gradualmente, lo que ha ocasionado casos de tratamiento fallido con vancomicina [98].

Por esto, en los últimos años han emergido alternativas para el control de infecciones ocasionadas por este agente, entre ellas tenemos, la fagoterapia como una alternativa prometedora. Aunque las bacterias también pueden desarrollar resistencia a los fagos, estos también pueden contrarrestar dicho problema, mediante su evolución genética y adaptación más eficaz [90]. Los fagos pueden regular la composición de la microbiota intestinal, puesto que estos atacan especies específicas de bacterias [91].

Por otro lado, las nanopartículas pueden tener diversas interacciones con la microbiota según su composición y características. Algunas nanopartículas pueden eliminar tanto bacterias perjudiciales como beneficiosas para el sistema digestivo, lo que puede provocar una disbiosis intestinal, como también podrían afectar órganos o tejidos del cuerpo, debido a aún no se ha establecido la dosis óptima, la identificación de vías de administración adecuadas, entre otras razones, que pueden ser causa de una acumulación de estas en diversas partes del cuerpo causando daño celular [72, 92].

Respecto a los péptidos antimicrobianos, estos pueden afectar a las bacterias beneficiosas de la microbiota intestinal. Sin embargo, ciertos péptidos antimicrobianos están diseñados para ser más específicos contra microorganismos patógenos, lo que podría reducir su impacto, en comparación con los antibióticos de amplio espectro [93].

La fagoterapia, aunque no es una novedad, representa una posible respuesta al problema de la resistencia bacteriana, especialmente en el tratamiento contra el SARM, varios autores mencionan que es más efectiva una terapia polifágica que la terapia con monofagos. Zalewska (2023) menciona en su artículo, que los monófagos, son fagos que reconocen receptores específicos en la superficie de células bacterianas, sin embargo, su utilidad se ve restringida debido a que solo pueden dirigirse a una gama estrecha de bacterias que poseen estos receptores específicos, lo que limita su aplicación en la terapia debido a la falta de versatilidad en cuanto a la diversidad de hospederos que pueden atacar; mientras que la

terapia polifagica basada en cócteles de fagos, presenta una amplia actividad antibacteriana, ya que pueden usarse para eliminar muchas cepas bacterianas de una sola especie, varias especies bacterianas o una determinada cepa [75].

Los fagos ofrecen una serie de ventajas como lo son su producción endolisina; la cuales son enzimas que se producen durante la fase final del ciclo de replicación de los fagos. Estas enzimas poseen una marcada especificidad para dirigirse y descomponer la capa de peptidoglicano presente en la pared bacteriana. Esta capacidad selectiva les permite destruir células bacterianas de manera eficaz y precisa, sin causar daño a las células humanas [94].

Liu H et al., (2024) evaluaron la actividad bactericida de la endolisina LysYL, y evidenciaron como la endolisina LysYL exhibe una actividad notable contra biopelículas SARM. Específicamente, se encontró que LysSYL a $1\times$ MIC (32 μ g/mL) mediante el ensayo de cristal violeta, eliminó significativamente las biopelículas de 24 y 72 horas de antigüedad de SARM USA300, mientras que la vancomicina (VAN) tuvo un efecto menos pronunciado incluso a $32\times$ MIC. Además, el tratamiento con una concentración más baja de LysSYL ($1/2\times$ MIC) fue efectivo para erradicar más del 90% de las biopelículas de 24 horas, mientras que VAN no tuvo un efecto significativo, también, mediante la tecnología SEM y TEM, se observó una evidente perforación y deformación celular en células de *S. aureus* USA300 tratadas con endolisina LysSYL [94].

En el 2023 Patil et al., evidenciaron que combinar la nanotecnología con la fagoterapia resulta ser aún más eficaz que cada una de estas alternativas aplicadas individualmente; en este estudio se mencionó cómo la nanotecnología puede ser una técnica muy prometedora en la administración de bacteriofagos para tratar infecciones oculares provocadas por SARM, proporcionar una mejor compatibilidad y una biodisponibilidad óptima al tejido ocular [96].

De otro lado, los estudios científicos dedicados a la efectividad de las nanopartículas contra el SARM han demostrado su eficacia, destacando el papel de las de oro, plata y níquel tanto

como agentes antimicrobianos como sistemas de administración de fármacos en la lucha contra esta bacteria [47,63,81].

Las nanopartículas de oro son de gran utilidad para la terapia dirigida contra SARM, ya que alteran la pared celular bacteriana, generan poros en la membrana y al entrar en contacto con el citoplasma produce la formación de ROS, causando daño al ADN, lo cual, induce a la muerte celular. Millenbaugh et al., (2015), diseñaron nanopartículas de oro conjugadas con anticuerpos monoclonales específicos del peptidoglicano de *Staphylococcus aureus* y lo combinaron con exposición a láser pulsado, se miró si tenía efectividad contra una cepa de SARM utilizando solo las nanopartículas, lo cual no tuvo efectividad, sin embargo, al utilizar las nanopartículas junto con el láser pulsado, se evidenció la disminución de la supervivencia del SARM a 58% [95].

Además, se pudo evidenciar la importancia de usar terapias combinadas con el fin de obtener resultados más eficaces; por ejemplo, combinar la nanotecnología con la antibioticoterapia, usando las nanopartículas como un medio de transporte mediante el cual pueda ingresar los antibióticos de manera satisfactoria a su sitio blanco sin ser interrumpido por algún tipo de resistencia [97].

No obstante, es relevante señalar que los hallazgos de la investigación también muestran ciertas deficiencias que deben tenerse en cuenta, como la citotoxicidad, la preocupación por la seguridad del paciente y la necesidad de determinar la dosis adecuada, teniendo en cuenta que la acumulación de estas nanopartículas podría provocar efectos nocivos para la salud a largo plazo. Por lo tanto, es importante seguir con investigaciones adicionales para mejorar las condiciones de uso de estas nanopartículas en el tratamiento de infecciones por SARM [49].

Con respecto a los péptidos antimicrobianos, estos ofrecen ventajas significativas en el tratamiento del SARM, como su amplio espectro de actividad, sus diferentes mecanismos de acción y la menor probabilidad de desarrollo de resistencia [52].

Estas moléculas actúan directamente con la membrana externa de la bacteria, causando daños en su estructura, esto provoca la formación de poros en la membrana, lo que resulta en una pérdida de integridad y degradación de la barrera protectora de la bacteria y como resultado, los componentes intracelulares de la bacteria se filtran y la bacteria muere. Por otro lado, algunos de estos péptidos tienen la capacidad de penetrar en la bacteria y unirse al ADN bacteriano, esto puede causar daño al ADN, lo que resulta en la inhibición de la replicación y la transcripción de genes bacterianos esenciales y como resultado, la bacteria no puede funcionar de manera correcta y eventualmente muere [69].

Es importante destacar que los péptidos antimicrobianos tienen una actividad selectiva hacia las bacterias, lo que significa que pueden atacar específicamente a los microorganismos patógenos sin dañar las células del hospedero. Esto los convierte en una opción prometedora para el desarrollo de nuevos tratamientos contra las infecciones bacterianas. Sin embargo, también existen desventajas relacionadas con la estabilidad, biodisponibilidad, toxicidad y costos de producción. A pesar de estas limitaciones, los PAM representan una opción terapéutica valiosa en la lucha contra el SARM y podrían desempeñar un papel importante en el futuro del tratamiento de las infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos [52].

Asimismo, recientes estudios han demostrado que las combinaciones de fagos y antibióticos resultan ser una terapia efectiva para combatir infecciones provocadas por el SARM. Finalmente, es importante resaltar que la resistencia antibiótica es un problema de salud pública que no da tregua, y esto puede estar influenciado por diferentes factores, cómo: las prácticas de control de infecciones, la prescripción de antibióticos, la densidad de la población y la disponibilidad de recursos sanitarios. Por lo tanto, es importante implementar

estrategias de vigilancia epidemiológica regional y local y medidas de prevención y control para mitigar la propagación de las infecciones por SARM.

6. CONCLUSIÓN

En conclusión, el tratamiento de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina representa un desafío significativo debido a la creciente prevalencia de esta bacteria y su resistencia a los tratamientos convencionales. Sin embargo, a lo largo de esta monografía, hemos explorado y analizado diversas alternativas terapéuticas prometedoras que podrían cambiar el panorama de la lucha contra el SARM.

La fagoterapia, la nanotecnología y los péptidos antimicrobianos han demostrado su potencial para superar las limitaciones de los tratamientos actuales. Estas nuevas alternativas presentan mecanismos de acción únicos, un espectro de actividad amplio y una menor probabilidad de desarrollo de resistencia bacteriana. Además, ofrecen la posibilidad de terapias personalizadas y combinaciones con otros enfoques terapéuticos.

Sin embargo, es importante destacar que estas alternativas aún se encuentran en etapas de investigación y desarrollo. Se requieren más estudios clínicos y experimentales para comprender completamente su eficacia, seguridad y viabilidad en la práctica clínica. Además, se deben abordar desafíos, como la posible resistencia y los efectos adversos potenciales.

A pesar de estas limitaciones, las nuevas alternativas terapéuticas presentan un horizonte esperanzador en la lucha contra las infecciones por SARM. Es esencial continuar invirtiendo en investigación y desarrollo para mejorar y optimizar estas opciones de tratamiento. Además, se necesitan esfuerzos adicionales para promover la conciencia sobre la resistencia antimicrobiana y fomentar políticas de uso responsable de antibióticos.

En definitiva, el estudio de nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina es crucial para abordar este problema de salud global. A través de la combinación de enfoques multidisciplinarios, la

colaboración entre investigadores, médicos y autoridades sanitarias se puede trabajar hacia soluciones efectivas y sostenibles que brinden esperanza a los pacientes afectados por estas infecciones.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Natalia T. Antibióticos: mecanismos de acción y resistencia bacteriana [Internet]. Edu.ar. [citado el 30 de octubre de 2023]. Disponible en: https://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/136280/Documento_completo.pdf-PDFA.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. Vanegas Múnera JM, Jiménez Quiceno JN. Resistencia antimicrobiana en el siglo XXI: ¿hacia una era postantibiótica? Rev Fac Nac Salud Pública [Internet]. 2020 [citado el 30 de octubre de 2023];38(1):1–6. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-386X202000100105
3. Mar 4. Patógenos multirresistentes que son prioritarios para la OMS [Internet]. Paho.org. [citado el 3 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-patogenos-multirresistentes-que-son-prioritarios-para-oms>
4. Camacho Silvas LA. Resistencia bacteriana, una crisis actual [Bacterial resistance, [Internet]. Rev Esp Salud Pública. 2023 [citado el 30 de octubre de 2023]. Disponible en: PMID: PMC10541255 PMID: 36815211
5. Arsanios DM, Bastidas Goyes RA, Chaar Hernández A, Herazo Cubillos A, Beltrán Caro LM, Vesga Martín D. Neumonía adquirida en la comunidad por Staphylococcus aureus resistente a meticilina. Univ Médica [Internet]. 2017;58(3). Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/download/20126/15998/79032>
6. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Paho.org. [citado el 30 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/resistencia-antimicrobianos>
7. Moncayo Medina Á. La resistencia a los antibióticos y la falta de interés de la industria farmacéutica. Infectio [Internet]. 2014;18(2):35–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2014.02.003>
8. La OMS alerta de que el desarrollo de nuevos antibióticos está “estancado” [Internet]. Noticias ONU. 2022 [citado el 30 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2022/06/1510742>

9. OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos [Internet]. Who.int. [citado el 30 de octubre de 2023]. Disponible: en: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
10. Resistencia antibacteriana por betalactamasas de espectro extendido: Un problema creciente [Internet].Org.bo. 2018[citado el 3 de abril de 2024]. Disponible: en: http://www.scielo.org.bo/pdf/rmcmlp/v24n2/v24n2_a12.pdf#:~:text=La%20resistencia%20bacteriana%20fue%20un%20descubrimiento%20dado%20a, enlace%20a%20del%20n%C3%BAcleo%20betalact%C3%A1mico%20de%20la%20penicilina
11. Castellano González MJ, Perozo-Mena AJ. Mecanismos de resistencia a antibióticos β -lactámicos en *Staphylococcus aureus*. Ksmera [Internet]. 2010 [citado el 3 de abril de 2024];38(1):18–35. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222010000100003
12. Mendoza Ticona Carlos Alberto, Velasquez Talavera Renato, Mercado Diaz Ludwig, Ballon Echegaray Jorge, Maguiña Vargas Ciro. Susceptibilidad antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* sensible, con sensibilidad "BORDERLINE" y resistentes a la meticilina. Rev Med Hered [Internet]. 2003 Oct [citado 2024 Mayo 24] ; 14(4): 181-185. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2003000400006&lng=es.
13. Rodríguez CA, Vesga O. *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina. biomedica [Internet]. 1 de diciembre de 2005 [citado 24 de mayo de 2024];25(4):575-87. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1384>.
14. Ladero V. Uso de fagoterapia en el tratamiento de bacterias resistentes [Internet]. Dciencia. Available from: <https://www.dciencia.es/fagoterapia-bacterias/>
15. Reina, J., & Reina, N. (2018). Fagoterapia ¿una alternativa a la antibioticoterapia? [Phage therapy, an alternative to antibiotic therapy?]. Revista española de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia, 31(2), 101–104.
16. Chhibber S, Shukla A, Kaur S. El cóctel de fagos transfersomales es un tratamiento eficaz contra las infecciones de la piel y los tejidos blandos mediadas por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Quimioterapia de agentes antimicrobianos.[Internet] 22 de septiembre de 2017;61(10):e02146-16. doi: [10.1128/AAC.02146-16](https://doi.org/10.1128/AAC.02146-16)
17. Rezaei Z, Elikaei A, Shafiei M. Isolation, characterization, and antibacterial activity of lytic bacteriophage against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing bedsore and diabetic wounds. Iranian Journal of Microbiology. 2022 Oct 24; disponible en: doi: 10.18502/ijm.v14i5.10967
18. Lu Y, Lu Y, Li B, Liu J, Wang L, Zhang L, et al. StAP1 phage: an effective tool for

- treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Front Microbiol* [Internet]. 2023;14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2023.1267786>
19. Nanopartículas de plata: obtención, utilización como antimicrobiano e impacto en el área de la salud [Internet]. *Com.ar.* [citado el 20 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2016/04/260-Nanoparti%CC%81culas-de-plata.pdf>
 20. Bhise, K., Sau, S., Kebriaei, R., Rice, S. A., Stamper, K. C., Alsaab, H. O., Rybak, M. J., & Iyer, A. K. (2018). Combination of Vancomycin and Cefazolin Lipid Nanoparticles for Overcoming Antibiotic Resistance of MRSA. *Materials (Basel, Switzerland)*, 11(7), 1245. <https://doi.org/10.3390/ma11071245>
 21. Lu, C., Sun, F., Liu, Y., Xiao, Y., Qiu, Y., Mu, H., & Duan, J. (2019). Versatile Chlorin e6-based magnetic polydopamine nanoparticles for effectively capturing and killing SARM. *Carbohydrate Polymers*, 218, 289–298. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.05.007>
 22. Singh A, Sharma S, Banerjee T, Pratap A, Shukla VK. Significant in-Vitro and in-Vivo Antimicrobial and Antibiofilm Activity of Colloidal Silver Nanoparticles (cAgNPs) in Chronic Diabetic Foot Ulcers [Internet] *Int J Low Extrem Heridas*. 2022 24 de marzo: 15347346221088690. doi: 10.1177/15347346221088690
 23. Lazzaro BP, Zasloff M, Rolff J. Antimicrobial peptides: Application informed by evolution. *Science* [Internet]. 2020;368(6490). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aau5480>
 24. Tellez A, Castaño J péptidos antimicrobianos. *scielo Org.co.* [Internet] 2010 [citado el 26 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v14n1/v14n1a07.pdf>
 25. Olascoaga-Del Angel KS, Sánchez-Evangelista G, Carmona-Navarrete I, Galicia-Sánchez M del C, Gómez-Luna A, Islas-Arrollo SJ, et al. Péptidos antimicrobianos, una alternativa prometedora para el tratamiento de enfermedades infecciosas. *Gac Med Mex* [Internet]. 2018;154(6). Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2018/n6/GMM_6_18_681-688.pdf
 26. Zouhir A, Jridi T, Nefzi A, Ben Hamida J, Sebei K. Inhibición de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) por péptidos antimicrobianos (AMP) y aceites esenciales de plantas [Internet]. *Pharm Biol*. 2016 diciembre;54(12):3136-3150. disponible en: [10.1080/13880209.2016.1190763](https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1190763)
 27. Yang S, Wang Y, Tan J, Teo JY, Tan KH, Yang YY. Antimicrobial Polypeptides Capable of Membrane Translocation for Treatment of MRSA Wound Infection In Vivo. [Internet] *Adv Healthc Mater*. 2022 marzo;11(6):e2101770. doi: [10.1002/adhm.202101770](https://doi.org/10.1002/adhm.202101770)
 28. Lu X, Yang M, Zhou S, Yang S, Chen X, Khalid M, et al. Identification and Characterization of RK22, a Novel Antimicrobial Peptide from *Hirudinaria manillensis* against Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 [citado el 3 de abril de 2024];24(17):13453. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms241713453>

29. Pasachova Garzón J, Ramírez Martínez S, Muñoz Molina L. *Staphylococcus aureus*: generalidades, mecanismos de patogenicidad y colonización celular. Nova [Internet]. diciembre de 2019 [citado el 29 de julio de 2023]; 17(32): 25-38. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1794-24702019000200025&lng=en.
30. Cervantes-García E, García-González R, Salazar-Schettino PM. Características generales del *Staphylococcus* [Internet]. Medigraphic.com. [citado el 22 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2014/pt141e.pdf>
31. Wang M, Buist G, van Dijl JM. *Staphylococcus aureus* cell wall maintenance – the multifaceted roles of peptidoglycan hydrolases in bacterial growth, fitness, and virulence. FEMS Microbiol Rev [Internet]. 2022 [citado el 16 de abril de 2024];46(5):fuac025. Disponible en: <https://academic.oup.com/femsre/article/46/5/fuac025/6604383>
32. Sobral R, Tomasz A. The staphylococcal cell wall. Microbiol Spectr [Internet]. 2019;7(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0068-2019>
33. Tinción Gram y colonias β -hemolíticas de *Staphylococcus aureus* en medio Agar sangre [Internet] [2009] [citado el 3 de se marzo de 2023]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/55519581.pdf>
34. Taylor TA, Unakal CG. *Staphylococcus aureus* Infection. StatPearls Publishing; [Internet] [2023] [citado el 3 de se marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441868/>
35. Hernández-Torres EG-VA. Los betalactámicos en la práctica clínica [Internet]. Seq.es. [citado el 16 de abril de 2024]. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/gomez.pdf>
36. Aguayo-Reyes A, Quezada-Aguiluz M, Mella S, Riedel G, Opazo-Capurro A, Bello-Toledo H, et al. Bases moleculares de la resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*. Rev Chilena Infectol [Internet]. 2018 [citado el 3 de abril de 2024];35(1):7–14. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000100007
37. Sosa L. Caracterización fenotípica y molecular de aislamientos clínicos *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina obtenidos de dos centros hospitalarios de Tegucigalpa, Honduras [internet] 2022 [citado el 17 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://revistabionatura.com/2022.07.03.55.html>
38. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2018 [citado el 1 de abril de 2024];31(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00020-18>
39. Masimen MAA, Harun NA, Maulidiani M, Ismail WIW. Overcoming methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) using antimicrobial

- peptides-silver nanoparticles. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2022 [citado el 2 de febrero de 2024];11(7):951. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics11070951>
40. Fishovitz J, Hermoso JA, Chang M, Mobashery S. Penicillin-binding protein 2a of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *IUBMB Life* [Internet]. 2014 [citado el 16 de abril de 2024];66(8):572–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/iub.1289>
41. Torres C, Cercenado E. Lectura interpretada del antibiograma de cocos gram positivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2010;28(8):541–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2010.02.003>
42. Yaneth C, Zuleta A, Morales I. Fenotipos de resistencia a meticilina, macrólidos y lincosamidas en *Staphylococcus aureus* aislados de un hospital de Valledupar, Colombia [Internet]. 2013 [citado el 1 de abril de 2024]. Disponible en: <https://revistas.urosario.edu.co/xml/562/56245910008/index.html>
43. Murphy JT. (PDF) modeling antibiotic resistance in bacterial colonies using agent-based approach [Internet]. 2011 [cited 2024 Apr 17]. Disponible en: https://www.researchgate.net/figure/Diagram-of-the-two-principal-antibiotic-resistance-mechanisms-observed-in-MRSA-bacteria_fig4_227217578
44. Strathdee SA, Hatfull GF, Mutalik VK, Schooley RT. Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell* [Internet]. 2023;186(1):17–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.017>
45. Kasman LM, Porter LD. Bacteriophages. StatPearls Publishing; 2022. [Internet]. 2023;186(1):17–31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493185/>
46. Sajid M, Płotka-Wasyłka J. Nanoparticles: Synthesis, characteristics, and applications in analytical and other sciences. *Microchem J* [Internet]. 2020;154(104623):104623. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.microc.2020.104623>
47. Cardoso P. Nanopartículas de plata: obtención, utilización como antimicrobiano e impacto en el área de la salud [Internet]. *Com.ar.* [citado el 1 de abril de 2024]. Disponible en: <http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2016/04/260-Nanoparti%CC%81culas-de-plata.pdf>
48. López-Mora, Y., Gutiérrez D, Cuca-García, J.M. SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS Y SU APLICACIÓN EN LA NUTRICIÓN ANIMAL [Internet]. 2018. *Revista-agroproductividad.org.* [citado el 1 de abril de 2024]. Disponible en: <https://revista-agroproductividad.org/index.php/agroproductividad/article/view/436/316>
49. Najahi-Missaoui W, Arnold RD, Cummings BS. Safe nanoparticles: Are we there yet? *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [citado el 1 de marzo de 2024];22(1):385. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22010385>
50. Alvarracin-Baculima M, Cuenca-León K, Pacheco-Quito E-M. Nanopartículas

- Antimicrobianas en Odontología: Estado del arte [Internet]. Zenodo; 2021. Disponible en: https://www.revistaavft.com/images/revistas/2021/avft_8_2021/15_nanoparticulas_antimicrobianas.pdf
51. González M, Galán JSJ, Morales F, Otero A. Péptidos antimicrobianos: Potencialidades Terapéuticas [Internet]. 2107 [cited 2024 Apr 1]. Available from: <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/197/155>
 52. Téllez Germán Alberto, Castaño Jhon Carlos. Péptidos antimicrobianos. Infectar. [Internet]. Marzo de 2010 [consultado el 3 de abril de 2024]; 14(1): 55-67. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922010000100007&lng=en.
 53. Mar 3. La resistencia antimicrobiana pone en riesgo la salud mundial [Internet]. Paho.org. [consultado el 17 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2021-resistencia-antimicrobiana-pone-riesgo-salud-mundial>
 54. Lopez J. “Una pandemia silenciosa”: El Peligro de la Resistencia Antimicrobiana [Internet]. [cited 2024 Apr 16]. Available from: <https://es.euronews.com/salud/2023/11/02/una-pandemia-silenciosa-la-resistencia-antimicrobiana-causa-unas-35-000-muertes-al-ano-en-#:~:text=A%20nivel%20mundial%2C%20entre%201,VIH%2Fsida%20o%20la%20malaria>.
 55. Shoaib M, Aqib AI, Muzammil I, Majeed N, Bhutta ZA, Kulyar MF-E-A, et al. MRSA compendium of epidemiology, transmission, pathophysiology, treatment, and prevention within one health framework. Front Microbiol [Internet]. 2023 [citado el 17 de marzo de 2024];13:1067284. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2022.1067284/full>
 56. Gutierrez-Tobar IF, Carvajal C, Vásquez P, Camacho J, Andrade-Fernandez JC, Londono-Ruiz JP, et al. 1685. Epidemiological and microbiological characteristics of *S. aureus* pediatric infections in Colombia 2018-2022, a National Multicenter Study: Staphylored Colombia. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2023 [citado el 17 de abril de 2024];10(Supplement_2):ofad500.1518. Disponible en: https://academic.oup.com/ofid/article/10/Supplement_2/ofad500.1518/7447035?login=false
 57. Reina J, Reina N. Fagoterapia ¿una alternativa a la antibioticoterapia? Revista Española de Quimioterapia. 2018;31(2):101.[Internet]. 2023 [citado el 17 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159377/>
 58. Makky S, Dawoud A, Safwat A, Abdelsattar AS, Rezk N, El-Shibiny A. The bacteriophage decides own tracks: When they are with or against the bacteria. Curr Res Microb Sci [Internet]. 2021 [citado el 17 de febrero de 2024];2(100050):100050. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crmicr.2021.100050>

59. Howard-Varona C, Hargreaves KR, Abedon ST, Sullivan MB. Lysogeny in nature: mechanisms, impact and ecology of temperate phages. *ISME J* [Internet]. 2017 [citado el 17 de febrero de 2024];11(7):1511–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ismej.2017.16>
60. Bacteriófagos, ciclo lisogénico, [Internet] Khan academy. [cited 2024 Apr 16] disponible en:<https://es.khanacademy.org/science/biology/biology-of-viruses/virus-biology/a/bacteriophages>
61. Estrella LA, Quinones J, Henry M, Hannah RM, Pope RK, Hamilton T, et al. Characterization of novel *Staphylococcus aureus* lytic phage and defining their combinatorial virulence using the OmniLog® system. *Bacteriophage* [Internet]. 2016;6(3):e1219440. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/21597081.2016.1219440>
62. Vasiliev G, Kubo A-L, Vija H, Kahru A, Bondar D, Karpichev Y, et al. Synergistic antibacterial effect of copper and silver nanoparticles and their mechanism of action. *Sci Rep* [Internet]. 2023 [citado el 20 de enero de 2024];13(1):1–15. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-36460-2>
63. Naskar A, Lee S, Lee Y, Kim S, Kim K-S. A new nano-platform of erythromycin combined with Ag nano-particle ZnO nano-structure against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmaceutics* [Internet]. 2020 [citado el 20 de febrero de 2024];12(9):841. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/9/841>
64. Zhang Q-Y, Yan Z-B, Meng Y-M, Hong X-Y, Shao G, Ma J-J, et al. Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential. *Mil Med Res* [Internet]. 2021;8(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-021-00343-2>
65. Schweigardt F, Strandberg E, Wadhvani P, Reichert J, Bürck J, Cravo HLP, et al. Membranolytic mechanism of amphiphilic antimicrobial β -stranded [KL]n peptides. *Biomedicines* [Internet]. 2022 [citado el 17 de abril de 2024];10(9):2071. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10092071>
66. Li X, Zuo S, Wang B, Zhang K, Wang Y. Antimicrobial mechanisms and clinical application prospects of antimicrobial peptides. *Molecules* [Internet]. 2022 [citado el 20 de enero de 2024];27(9):2675. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/9/2675>
67. Haisma EM, de Breij A, Chan H, van Dissel JT, Drijfhout JW, Hiemstra PS, et al. LL-37-derived peptides eradicate multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* from thermally wounded human skin equivalents. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014;58(8):4411–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/aac.02554-14>
68. Luo Y, Song Y. Mechanism of antimicrobial peptides: Antimicrobial, anti-inflammatory and antibiofilm activities. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [citado el 20 de enero de 2024];22(21):11401. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/21/11401>
69. Rivas-Santiago Bruno, Sada Eduardo, Hernández-Pando Rogelio, Tsutsumi Víctor.

- Péptidos antimicrobianos en la inmunidad innata de enfermedades infecciosas. *Salud pública Méx* [revista en la Internet]. 2006 Feb [citado 2024 Abr 24]; 48(1): 62-71. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342006000100010&lng=es.
70. Deshmukh R, Ghosh A, Chattopadhyay D, Roy U. Ultrastructural changes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) induced by a novel cyclic peptide ASP-1 from *Bacillus subtilis*: A scanning electron microscopy (SEM) study [Internet]. Elsevier Doyma; 2021 [cited 2024 enero 17]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0325754121000031>
71. Royer S, Morais AP, da Fonseca Batistão DW. Phage therapy as strategy to face post-antibiotic era: a guide to beginners and experts. *Arch Microbiol* [Internet]. 2021;203(4):1271–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00203-020-02167-5>
72. Hetta HF, Ramadan YN, Al-Harbi AI, A. Ahmed E, Battah B, Abd Ellah NH, et al. La nanotecnología como un enfoque prometedor para combatir las bacterias resistentes a múltiples fármacos: una revisión exhaustiva y perspectivas futuras. *Biomedicinas* [Internet]. 2023 ;11(2):413. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36830949/>
73. Ji S, An F, Zhang T, Lou M, Guo J, Liu K, et al. Antimicrobial peptides: An alternative to traditional antibiotics. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2024;265(116072):116072. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.116072>
74. Cárdenas J. Combatiendo la resistencia bacteriana: una revisión sobre las terapias alternas a los antibióticos convencionales [Internet]. *Bvsalud.org*. [citado el 22 de enero de 2024]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/904945/02-cardenas-j-11-19.pdf>
75. Zalewska-Piątek B. Phage therapy—challenges, opportunities and future prospects. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2023 [citado el 17 de febrero de 2024];16(12):1638. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ph16121638>
76. Bruna T, Maldonado-Bravo F, Jara P, Caro N. Silver nanoparticles and their antibacterial applications. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [citado el 2 de abril de 2024];22(13):7202. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/13/7202>
77. Muteeb G. Nanotechnology—A light of hope for combating antibiotic resistance. *Microorganisms* [Internet]. 2023 [citado el 28 de enero de 2024];11(6):1489. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2607/11/6/1489>
78. Castillo-Juárez I, Blancas-Luciano BE, García-Contreras R, Fernández-Presas AM. Antimicrobial peptides properties beyond growth inhibition and bacterial killing. *PeerJ* [Internet]. 2022 [citado el 23 de abril de 2024];10(e12667):e12667. Disponible en: <https://peerj.com/articles/12667/>
79. Xu B, Wang L, Yang C, Yan R, Zhang P, Jin M, et al. Specifically targeted antimicrobial peptides synergize with bacterial-entrapping peptide against systemic MRSA infections. *J Adv Res* [Internet]. 2024; Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2024.01.023>

80. Prada-Peñaranda C, Holguin-Moreno A-V, González-Barrios A-F, Vives-Florez M-J. Fagoterapia, alternativa para el control de las infecciones bacterianas. Perspectivas en Colombia. Univ Sci (Bogota) [Internet]. 2014;20(1):43. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/unsc/v20n1/v20n1a04.pdf>
81. Behera N, Arakha M, Priyadarshinee M, Pattanayak BS, Soren S, Jha S, et al. Oxidative stress generated at nickel oxide nanoparticle interface results in bacterial membrane damage leading to cell death. RSC Adv [Internet]. 2019 [citado el 18 de enero de 2024];9(43):24888–94. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2019/ra/c9ra02082a>
82. Atshan SS, Hamat RA, Aljaberi MA, Chen J-S, Huang S-W, Lin C-Y, et al. Phage therapy as an alternative treatment modality for resistant Staphylococcus aureus infections. Antibiotics (Basel) [Internet]. 2023 [citado el 17 de enero de 2024];12(2):286. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12020286>
83. Ozdal M, Gurkok S. A Recent advances in nanoparticles as antibacterial agent. ADMET DMPK [Internet]. 2022 [citado el 7 de abril de 2024];10(2):115. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5599/admet.1172>
84. Cruz Hernández Claudia, Durán-Rodríguez Andrea Tatiana, Navarrete Ospina Jeannette, Salazar P. Luz Mary, Cubides-Cárdenas Jaime Andrés, Muñoz Molina Liliana Constanza. Efecto de péptidos antibiopelícula en aislamientos microbiológicos obtenidos de leche cruda bovina. Rev. investig. vet. Perú [Internet]. 2023 Oct [citado 2024 enero 23]; 34(5): e24227. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1609-91172023000500022&lng=es. Epub 31-Oct-2023. <http://dx.doi.org/10.15381/rivep.v34i5.24227>.
85. Vista de Nanopartículas y antibióticos: respuesta a la resistencia global bacteriana [Internet]. Revistacienciaysalud.ac.cr. [citado el 20 de enero de 2024]. Disponible en: <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/210/297>
86. Najahi-Missaoui W, Arnold RD, Cummings BS. Safe nanoparticles: Are we there yet? Int J Mol Sci [Internet]. 2020;22(1):385. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22010385>
87. Bruna T, Maldonado-Bravo F, Jara P, Caro N. Silver nanoparticles and their antibacterial applications. Int J Mol Sci [Internet]. 2021 [citado el 7 de abril de 2024];22(13):7202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22137202>
88. Gonzalez Curiel Irma Elizabeth, Rivas-Santiago Bruno. Los péptidos antimicrobianos y sus beneficios en el tratamiento de las úlceras de pie diabético. Salud(i)Ciencia [Internet]. 2018 Dic [citado 2024 Abr 24]; 23(3): 1-10. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1667-89902018000400003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.21840/siic/157370>.
89. Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. Immunol Rev [Internet]. 2017 [citado el 4 de abril de 2024];279(1):90–105. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1111/imr.12563>

90. Ganeshan, Hosseinidoust. Phage therapy with a focus on the human Microbiota. *Antibiotics* (Basel) [Internet]. 2019 [citado el 5 de abril de 2024];8(3):131. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6382/8/3/131>
91. Emencheta SC, Olovo CV, Eze OC, Kalu CF, Berebon DP, Onuigbo EB, et al. The role of bacteriophages in the gut Microbiota: Implications for human health. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023 [citado el 5 de abril de 2024];15(10):2416. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/10/2416>
92. Zorraquín-Peña I, Cueva C, Bartolomé B, Moreno-Arribas MV. Silver nanoparticles against foodborne bacteria. Effects at intestinal level and health limitations. *Microorganisms* [Internet]. 2020 [citado el 2 de abril de 2024];8(1):132. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8010132>
93. Ostaff MJ, Stange EF, Wehkamp J. Antimicrobial peptides and gut microbiota in homeostasis and pathology. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2013 [citado el 5 de abril de 2024];5(10):1465–83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24039130/>
94. Liu H, Wei X, Wang Z, Huang X, Li M, Hu Z, et al. LysSYL: a broad-spectrum phage endolysin targeting *Staphylococcus* species and eradicating *S. aureus* biofilms. *Microb Cell Fact* [Internet]. 2024 [citado el 7 de abril de 2024];23(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12934-024-02359-4>
95. Millenbaugh N, Baskin J, DeSilva M, Elliott WR, Glickman R. Matanza fototérmica de *Staphylococcus aureus* utilizando nanopartículas de oro dirigidas a anticuerpos. *Int J Nanomedicina* [Internet]. 2015;1953. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ijn.s76150>
96. Patil R, Dehari D, Chaudhuri A, Kumar DN, Kumar D, Singh S, Nath G, Agrawal AK. Recent advancements in nanotechnology-based bacteriophage delivery strategies against bacterial ocular infections. *Microbiol Res*. 2023 Aug;273:127413. doi: 10.1016/j.micres.2023.127413. Epub 2023 May 18. PMID: 37216845
97. Pinto RM, Lopes-de-Campos D, Martins MCL, Van Dijck P, Nunes C, Reis S. Impact of nanosystems in *Staphylococcus aureus* biofilms treatment. *FEMS Microbiol Rev* [Internet]. 2019 [citado el 25 de abril de 2024];43(6):622–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/femsre/fuz021>
98. <https://academic.oup.com/jleukbio/article-abstract/78/3/585/6922426?login=false>