

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

ESCUELA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

**Nuevos enfoques terapéuticos alternativos para eliminar
patógenos resistentes a los antibióticos**

Monografía previa a la obtención del título de Biólogo

Sheyla Nayely Lasluisa Pila

Quito, 2024

Certifico que la Monografía de Licenciada en Ciencias Biológicas, de la Srta. SHEYLA NAYELY LASLUISA PILA ha sido concluida de conformidad con las normas establecidas; por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.

Dra. Iliana Alcocer Negrete

Quito, 17 de enero de 2025

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mis padres, Paulo y Miriam, por su amor incondicional, su paciencia infinita y su constante apoyo en cada etapa de este recorrido académico. Gracias por confiar en mis decisiones, por ser mi mayor fuente de inspiración y por guiarme con su sabiduría y experiencia hacia el mejor camino. Su aliento y motivación fueron pilares fundamentales para superar cada obstáculo y alcanzar este logro.

A mi hermano Alan y Tía Leslie quienes con su respaldo inquebrantable y ánimo constante fueron esenciales para mantenerme enfocado durante mi formación universitaria. Gracias por estar siempre disponibles para escucharme, a mi familia en general por ofrecerme palabras de aliento y proporcionarme la motivación necesaria para avanzar y mis queridas amigas Nayelly y Karolina que estuvieron a mi lado en esta importante etapa.

A mi hijo Lyan, cuya energía contagiosa y pureza me han dado la fuerza para seguir adelante en los momentos más difíciles. Su sonrisa y alegría han sido una luz que me impulsó a perseverar en este viaje académico, recordándome la importancia de luchar por un mejor futuro.

Finalmente, a mi pareja Josué, por su comprensión, paciencia y amor incondicional. Gracias por ser un pilar en mi vida, por alentarme a seguir adelante y por estar siempre a mi lado, incluso en los momentos más desafiantes. Su apoyo ha sido una parte crucial en la culminación de este esfuerzo.

TABLA DE CONTENIDO

1.	RESUMEN	1
2.	<i>ABSTRACT</i>	2
3.	INTRODUCCIÓN	3
4.	OBJETIVOS	8
4.1	OBJETIVO GENERAL	8
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
5.	METODOLOGÍA.....	9
5.1	TIPO DE ESTUDIO	9
5.2	IDENTIFICACIÓN DE FUENTES	9
5.3	ANÁLISIS DE DATOS.....	10
6.	MARCO TEÓRICO	11
6.1	PROBLEMÁTICA A NIVEL MUNDIAL	11
6.2	CAUSANTES DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS	12
6.3	MICROORGANISMOS PATÓGENOS.....	13
6.3.1	BACTERIAS	13
6.3.2	HONGOS.....	15
6.3.3	PARÁSITOS.....	16
6.3.4	VIRUS	16
6.4	ENFOQUES TERAPÉUTICOS ALTERNATIVOS	18
6.4.1	LA FAGOTERAPIA.....	18
6.4.2	USO DE PLANTAS MEDICINALES.....	20
6.4.3	NANOTECNOLOGÍA.....	22
6.5	RESULTADOS DE ESTUDIOS RECIENTES.....	23
6.5.1	NANOTECNOLOGÍA.....	23
6.5.2	FAGOTERAPIA	25
6.5.3	TRATAMIENTO CON PLANTAS MEDICINALES.....	26
7.	CONCLUSIONES	28
8.	RECOMENDACIONES.....	29
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

1. RESUMEN

La resistencia a los antibióticos representa una de las mayores amenazas para la salud pública a nivel global, impulsada por el uso indiscriminado de estos medicamentos. Este fenómeno ha generado una crisis sanitaria, con proyecciones de hasta 10 millones de muertes anuales para 2050, según la OMS. En Ecuador, este problema es crítico debido a la automedicación, el uso excesivo de antimicrobianos y el control insuficiente en entornos hospitalarios. Para combatir esta amenaza, la investigación se centra en enfoques terapéuticos alternativos como la fagoterapia, el uso de plantas medicinales y la nanotecnología, ofrecen soluciones innovadoras y menos propensas a generar resistencia. La fagoterapia utiliza bacteriófagos, virus que infectan y destruyen bacterias específicas, evitando daños en el microbiota y demostrando alta eficacia en infecciones complejas, como osteoarticulares y de heridas crónicas. Por otro lado, los compuestos bioactivos derivados de plantas, como aceites esenciales, flavonoides y alcaloides, han mostrado propiedades antimicrobianas significativas, con baja probabilidad de inducir resistencia. Finalmente, la nanotecnología se destaca por el desarrollo de nanopartículas de plata y óxido de zinc, capaces de desestabilizar membranas bacterianas, reducir biopelículas y atacar microorganismos resistentes con alta precisión. Los resultados obtenidos en estudios recientes evidencian que estas alternativas tienen un gran potencial para enfrentar la resistencia antimicrobiana. Este trabajo concluye que la nanotecnología, la fagoterapia y los compuestos naturales ofrecen una vía prometedora para superar esta crisis.

2. ABSTRACT

Antibiotic resistance represents one of the greatest threats to global public health, driven by the indiscriminate use of these medications. This phenomenon has triggered a health crisis, with projections of up to 10 million annual deaths by 2050, according to the WHO. In Ecuador, the issue is particularly critical due to self-medication, the excessive use of antimicrobials, and insufficient control in hospital environments. To combat this threat, research is focusing on alternative therapeutic approaches such as phage therapy, the use of medicinal plants, and nanotechnology, which offer innovative solutions that are less likely to generate resistance. Phage therapy employs bacteriophages, viruses that specifically infect and destroy bacteria, avoiding harm to the microbiota and showing high efficacy in complex infections, such as osteoarticular and chronic wound infections. Meanwhile, bioactive compounds derived from plants, such as essential oils, flavonoids, and alkaloids, have demonstrated significant antimicrobial properties with a low likelihood of inducing resistance. Finally, nanotechnology stands out for its development of silver and zinc oxide nanoparticles, which can destabilize bacterial membranes, reduce biofilms, and target resistant microorganisms with high precision. Recent studies highlight the great potential of these alternatives in addressing antimicrobial resistance. However, their implementation requires further clinical research, international regulation, and an integrated approach that combines these therapies with preventive measures. This work concludes that nanotechnology, phage therapy, and natural compounds offer a promising path to overcoming this crisis.

3. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la resistencia a antibióticos es uno de los mayores desafíos de salud pública a nivel mundial. La resistencia a antimicrobianos ha generado la búsqueda urgente de enfoques terapéuticos alternativos para poder combatir patógenos resistentes, el uso generalizado e inadecuado ha generado una amenaza global en la forma de bacterias resistentes a diversos tratamientos (OMS, 2020; Donoso et al., 2024).

Este fenómeno es considerado por la Organización de las Naciones Unidas (ONU) como una de las principales amenazas para la salud global, dado que dificulta el tratamiento de enfermedades y pone en peligro tanto el desarrollo humano como la supervivencia de las personas. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, para el año 2050 la resistencia bacteriana podría causar hasta 10 millones de muertes (Giono et al., 2021).

La creciente resistencia a patógenos a los antibióticos ha planteado una crisis mundial (OMS, 2023). Considerando una amenaza para los avances médicos, debido al uso o abuso desmedido de antibióticos en el ámbito médico, muchas bacterias y otros microorganismos han desarrollado mecanismos de defensa que los vuelven invulnerables a los tratamientos que se manejan de manera convencional (Toro, 2022).

La resistencia se produce cuando los microorganismos, sean bacterias, virus, hongos o parásitos, sufren cambios o posibles mutaciones como respuesta al uso continuo de estos fármacos haciéndolo resistentes a los medicamentos utilizados para curar las infecciones causadas de manera normal por lo cual dejan de ser funcionales aumentando la mortalidad (Serra, 2017).

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por varias especies de microorganismos como bacterias, hongos o sintetizado en un laboratorio cuya función es inhibir el crecimiento o destruir a otros microorganismos, los cuales poseen diferentes propiedades y mecanismos de acción considerado como un descubrimiento importante terapéutico más importante (Mico, 2024).

En Ecuador, la resistencia a los antimicrobianos es un problema creciente, exacerbado por el uso indiscriminado de antibióticos y el control insuficiente de infecciones hospitalarias. Registrando casos de bacterias multirresistentes, la cual muestra resistencia a los carbapenémicos, limitando las opciones terapéuticas y aumentando la duración de las hospitalizaciones (MSP, 2022).

La resistencia microbiana no solo provoca una mayor tasa de mortalidad y morbilidad a nivel mundial, sino también al sistema de salud al tener que realizar tratamientos prolongados y costosos necesarios para combatir las infecciones causadas por organismos multirresistentes (Guevara Agudelo et al., 2020).

En los últimos años, la ciencia ha comenzado a explorar alternativas terapéuticas innovadoras que permitan combatir estas infecciones de manera eficaz, distintas investigaciones se han centrado en terapias innovadoras que exploren mecanismos diferentes a los antibióticos tradicionales como la terapia con bacteriófagos, fagoterapia, uso de compuestos naturales con propiedades antimicrobianas y la nanotecnología como una herramienta poderosa para tratar infecciones bacteriana difíciles y reducir la dependencia de los antibióticos convencionales, y los productos naturales como compuestos derivados de plantas y microorganismos (Mico, 2024).

Los microorganismos para hacer frente a los antibióticos y protegerse de su acción poseen mecanismos que incluyen la inactivación enzimática del antibiótico, modificaciones sitio-específicas del objetivo del antibiótico, hasta la eliminación de concentraciones intracelulares tóxicas del antibiótico mediante la producción de bombas de eflujo. Mostrando la gran plasticidad genómica que estos microorganismos tienen para adaptarse y sobrevivir. A pesar de la necesidad urgente de nuevos antibióticos que sean eficaces contra bacterias resistentes, muy pocos compuestos están en desarrollo (Guevara Agudelo et al., 2020).

Los bacteriófagos o fagos son virus que infectan y lisan bacterias de manera específica, están compuestos en su mayoría de material genético y proteínas, puede ser ADN o ARN. La fagoterapia, o terapia con bacteriófagos, utiliza virus que atacan específicamente a bacterias, poseen la capacidad de reconocer y destruir células bacterianas sin dañar a las células humanas siendo muy relevante ya que los fagos pueden evolucionar junto con las bacterias por lo cual se adaptan a sus mecanismos de defensa (González y Lopez, 2023).

Desde la antigüedad, las plantas han sido una fuente rica en compuestos con propiedades antimicrobianas, según investigaciones se ha encontrado más de 1.200 compuestos en plantas con efectos antibacterianos, antivirales y antifúngicos, por ejemplo, el tomillo, el ajo y el clavo contienen principios activos capaces de actuar contra diversos patógenos ya que estas plantas producen sustancias como flavonoides, taninos y alcaloides, siendo estas las que interfieren con las estructuras celulares de las bacterias y microorganismos por lo cual los convierte en un recurso natural valioso para combatir infecciones y reducir el uso de antibióticos (Bertrand et al., 2023).

Durante años, las plantas han sido una fuente crucial de compuestos naturales para la salud humana, y una gran mayoría de la población en países desarrollados utiliza tratamientos de medicina tradicional como alternativa o complemento a la medicina moderna

(Ortiz et al., 2021). Según datos de la OMS en 2022, se estima que las bacterias resistentes contribuyen a más de 1,27 millones de muertes anuales a nivel mundial, dificultando el tratamiento de infecciones comunes y aumentando el riesgo de propagación de enfermedades graves.

Ante la creciente resistencia a los antibióticos y la falta de nuevos agentes antibacterianos, las plantas surgen como una posible solución. Debido a sus metabolitos secundarios, los vegetales pueden defenderse contra plagas y patógenos. Estas combinaciones de fitoquímicos, presentes en los extractos de plantas, han demostrado una notable actividad antimicrobiana, actuando sobre diferentes objetivos moleculares en las bacterias y reduciendo el riesgo de desarrollar resistencia a los tratamientos (Chassagne et al., 2020).

La nanotecnología representa un enfoque innovador en la medicina antimicrobiana al utilizar partículas de tamaño nanométrico para atacar las bacterias de manera eficiente, sean de planta o de óxido de zinc, pueden penetrar las paredes bacterianas o generar especies reactivas de oxígeno que desestabilizan las membranas celulares, siendo más preciso por transportar dosis pequeñas y precisas directo al sitio de infección (Bertrand et al., 2023).

Estas alternativas buscan no solo neutralizar los patógenos, sino también reducir las probabilidades de desarrollo de resistencia, por medio del cual se buscará examinar enfoques terapéuticos innovadores que podrían ser claves para enfrentar esta amenaza de patógenos resistentes antibióticos, discutiendo sus mecanismos de acción, aplicaciones potenciales y posible implementación en ensayos clínicos (Bollati et al., 2023).

Estos distintos enfoques dan posibles soluciones prometedoras para la lucha contra las bacterias resistentes a antibióticos, siendo necesario un número alto de estudios clínicos

para ver la eficacia y seguridad de cada terapia, abriendo nuevas puertas en el campo de la microbiología, realizando diferentes comparaciones para algunas posibles soluciones prometedoras para enfrentar la resistencia antimicrobiana (Fernández Ruiz et al., 2021).

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar los enfoques terapéuticos alternativos emergentes como soluciones para combatir patógenos resistentes a los antibióticos, mediante la evaluación comparativa de su viabilidad y eficacia frente a los tratamientos convencionales.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 4.2.1 Identificar los principales patógenos resistentes a los antibióticos presentes en el Ecuador y los desafíos asociados con su tratamiento mediante métodos convencionales.
- 4.2.2 Analizar las terapias alternativas más prometedoras, como fagoterapia, el uso de bacteriocinas, el uso de compuestos de plantas con propiedades antimicrobianas, para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias resistentes.
- 4.2.3 Revisar los estudios científicos y experiencias clínicas que evalúan el uso de terapias alternativas para combatir infecciones resistentes, considerando los resultados obtenidos y los obstáculos enfrentados.
- 4.2.4 Proponer recomendaciones fundamentadas en la evidencia científica para la incorporación de enfoques terapéuticos alternativos en los sistemas de salud.

5. METODOLOGÍA

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Para llevar a cabo esta investigación, se empleará una revisión bibliográfica como tipo de estudio, enfocada en identificar y analizar los enfoques terapéuticos alternativos que se presentan como soluciones viables para el control y eliminación de patógenos resistentes a los antibióticos, con especial atención a su implementación en el contexto de Ecuador. Este tipo de revisión se considera útil para consolidar el conocimiento existente y ofrecer una visión general de los avances en la materia, así como para evaluar los beneficios y riesgos de dichas terapias alternativas.

5.2 IDENTIFICACIÓN DE FUENTES

Se realizará una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas reconocidas, como PubMed, Scopus y ScienceDirect, además de repositorios académicos específicos de acceso libre o restringido que contengan información relevante. También se revisarán bibliotecas digitales de instituciones académicas y gubernamentales que puedan ofrecer datos actualizados y específicos de la región de Ecuador. La búsqueda se centrará en artículos de los últimos 10 años para asegurar información actualizada, considerando estudios de distintas terapias alternativas, como el uso de extractos de plantas, terapias de fagos, probióticos y compuestos bioactivos de origen natural.

5.3 ANÁLISIS DE DATOS

Los resultados obtenidos en las fuentes consultadas se organizarán y categorizarán en función de criterios como el tipo de patógenos estudiados, la efectividad de los tratamientos alternativos, los mecanismos de acción propuestos y los posibles efectos secundarios o limitaciones de cada terapia. Dado que se trata de un estudio de revisión bibliográfica, el análisis no incluirá métodos estadísticos cuantitativos, sino un enfoque cualitativo que permita resumir y contrastar la información, destacando las tendencias observadas y las áreas donde aún se necesita investigación adicional.

6. MARCO TEÓRICO

6.1 PROBLEMÁTICA A NIVEL MUNDIAL

Según la Organización Mundial de la Salud, cada año, millones de personas se ven afectadas por infecciones causadas por patógenos resistentes, la falta de efectividad en los tratamientos aumenta la mortalidad y limita las opciones terapéuticas para enfermedades infecciosas. La resistencia a los antibióticos es una creciente amenaza global que dificulta el tratamiento de infecciones comunes, prolonga hospitalizaciones, incrementa costos médicos y aumenta la mortalidad (OMS, 2022).

El uso indebido de antibióticos en humanos y animales acelera esta resistencia. La OMS alerta que, sin medidas urgentes, podría surgir una era en la que infecciones menores sean potencialmente mortales. La OMS impulsa un plan global con objetivos que incluyen la concientización, optimización de antibióticos y desarrollo de nuevas terapias (OMS, 2022).

La resistencia antimicrobiana (RAM) es una de las mayores amenazas para la salud global, asociada con la pérdida de eficacia de tratamientos frente a infecciones comunes. Se estima que, en 2019, cerca de cinco millones de muertes fueron causadas por infecciones relacionadas con la RAM. Además, se proyecta que, de no tomarse medidas, la cifra de muertes podría superar los 10 millones anuales para 2050, afectando la economía mundial con una pérdida de hasta 100 billones de dólares debido al impacto en el sistema de salud y los costos de tratamientos prolongados (Riley et al., 2023).

El problema radica en que, con el uso excesivo e incorrecto de antibióticos, muchos microorganismos han desarrollado mecanismos de defensa que los vuelven resistentes a los tratamientos disponibles. En respuesta, la OMS ha identificado una lista de bacterias

prioritarias que representan la mayor amenaza, resistentes a tratamientos comunes de última línea. Estos patógenos afectan especialmente a las personas en entornos de salud o en países de bajos recursos, donde el acceso a medicamentos y sistemas de control es limitado (OMS, 2024).

Frente a esta situación, se están explorando terapias alternativas, como los fagos, nanotecnología y nuevos antimicrobianos naturales a partir de extractos de plantas. Estas estrategias apuntan a tratar infecciones sin antibióticos tradicionales, buscando así reducir la presión de selección que fomenta la RAM. Sin embargo, el desarrollo e implementación de estos métodos requieren una inversión significativa en investigación y coordinación global (Riley et al., 2023).

6.2 CAUSANTES DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

La resistencia a los antibióticos es impulsada por varios factores tanto en el ámbito médico como social. Uno de los principales es el uso indebido de antibióticos en la medicina humana, donde el exceso de prescripciones y la automedicación son comunes, especialmente en países donde los antibióticos se venden sin receta. Este uso inadecuado ocurre a menudo en casos de infecciones virales, como resfriados, donde los antibióticos no son efectivos. Esta situación lleva a que las bacterias se adapten y desarrollen mecanismos de resistencia, complicando el tratamiento de futuras infecciones (Prestinaci, Pezzotti y y Pantosti, 2020).

En los entornos hospitalarios, la situación se agrava debido a la concentración de pacientes vulnerables y al uso intensivo de antibióticos para prevenir infecciones en pacientes inmunocomprometidos. Esto fomenta la aparición de bacterias resistentes que pueden propagarse entre los pacientes, especialmente en unidades de cuidados intensivos. La falta

de medidas de control de infecciones, como el adecuado manejo de antibióticos y la limpieza de instalaciones, contribuye significativamente a este problema en hospitales de todo el mundo (Salam et al., 2023).

Para abordar esta crisis, es fundamental reducir el uso innecesario de antibióticos, tanto en hospitales como en la comunidad. La OMS y otros organismos de salud promueven la implementación de mejores prácticas en el uso de antimicrobianos y el desarrollo de políticas de control en el ámbito hospitalario y comunitario para mitigar la resistencia bacteriana y evitar una "era postantibiótica" en la cual las infecciones comunes podrían volverse mortales nuevamente (Salam et al., 2023).

6.3 MICROORGANISMOS PATÓGENOS

Los patógenos son microorganismos que causan enfermedades al invadir el cuerpo humano, y se clasifican en cuatro tipos principales: bacterias, virus, hongos y parásitos. Cada uno de estos grupos tiene características específicas que determinan su forma de infección y los efectos que producen en los organismos infectados.

6.3.1 BACTERIAS

Son microorganismos unicelulares que pueden ser beneficiosos o perjudiciales. Algunas bacterias patógenas, como *Escherichia coli* y *Salmonella*, causan infecciones gastrointestinales, mientras que otras como *Mycobacterium tuberculosis* provocan enfermedades respiratorias graves. Las bacterias patógenas pueden adherirse a células huésped, liberar toxinas y evadir el sistema inmunológico, contribuyendo a su virulencia (CUN, 2023).

Las bacterias son organismos unicelulares procariotas con una estructura básica la cual consta de pared celular compuesta principalmente por peptidoglicano teniendo en cuenta la diferencia entre gram positiva con pared gruesa de peptidoglicano proporcionado rigidez y protección frente a condiciones ambientales adversas posee ácidos teicoicos y lipoteicoicos componentes exclusivos que ayudan a la adherencia y a la respuesta inmunitaria del huésped, ausencia de membrana externa, en coloración de la tinción de gram se tiñen de violeta debido a la retención del cristal violeta en el peptidoglicano grueso (Elsevier, 2022) .

Dentro de las bacterias Gram positivas se destacan los Enterococcus se debe a la formación de biopelículas en superficies la presencia de pili y proteínas de adhesión que favorecen la colonización y resistencia con genética móvil que porta genes de resistencia y virulencia (BINASSS, 2022).

Las bacterias gram negativas constan de pared delgada rodeada por una membrana externa rica en lipopolisacáridos que regula el transporte de sustancias cuenta con cromosoma bacteriano ADN circular localizado en el nucleóide, plásmidos con genes adicionales , ribosomas siendo los que participan en la síntesis de proteínas cuenta con flagelos para la motilidad en algunas bacterias, fimbrias y pili estructuras de adhesión o transferencia genética , no todos cuentan con cápsula siendo una capa de polisacáridos que protege contra fagocitosis, con coloración en la tinción de gram se tiñen de rojo o rosa debido a la escasa retención del cristal violeta y la contra teñida con safranina (CUN, 2023).

Posee factores de virulencia como producción de endotoxinas que desencadenan inflamación severa en infecciones, mecanismos de resistencia como bombas de eflujo, beta-lactamasas y reducción de la permeabilidad con una capacidad para adquirir genes de resistencia mediante plásmidos, transposones y conjugación bacteriana (Elsevier, 2022).

Tabla 1 Comparación entre bacterias Gram negativas y positivas

Característica	Gram positivas	Gram negativas
Pared de peptidoglicano	Gruesa	Delgada
Membrana externa	Ausente	Presente
Color en tinción de Gram	Violeta	Rosa
Barrera frente a antibióticos	Bajo (solo peptidoglicano)	(membrana externa y porinas)

6.3.2 HONGOS

Pertenecientes al reino Fungi, los hongos pueden causar infecciones tanto superficiales (en piel, pelo y uñas) como sistémicas, especialmente en personas inmunocomprometidas (Epidemia, 2023).

Los hongos son eucariotas, uni o multicelulares, y presentan una mayor complejidad poseen pared celular compuesta de quitina, glucanos y mano proteínas. Tiene como función proteger y dar rigidez estructural, posee una membrana plasmática, núcleo donde se encuentra el ADN organizado en cromosomas, mitocondrias participan en la respiración celular, ribosomas ayudando en la síntesis de proteínas, citoesqueleto es el responsable de la forma y transporte intracelular, hifas (en hongos filamentosos) son filamentos tubulares que forman el micelio, esporas son estructuras de reproducción sexual o asexual (Epidemia, 2023).

6.3.3 PARÁSITOS

Estos organismos viven en el interior o en la superficie de otro organismo y obtienen sus nutrientes de su huésped. Los parásitos pueden transmitirse por alimentos contaminados, agua o insectos vectores, como mosquitos (Bioenciclopedia, 2023).

Los parásitos son organismos complejos que afectan a sus huéspedes mediante una variedad de mecanismos y poseen estructuras adaptadas para sobrevivir en diversos entornos, la estructura de los parásitos puede variar significativamente según su clasificación (Hombach y Hofbauer, 2023).

En regiones endémicas de enfermedades parasitarias, los tratamientos con antibióticos de amplio espectro se utilizan para combatir infecciones bacterianas secundarias que acompañan a infecciones parasitarias. Este uso excesivo o inadecuado puede favorecer la selección de bacterias resistentes (Saber de Ciencias, 2022).

La OMS ha identificado las bacterias multirresistentes, o "superbacterias", como una amenaza crítica para la salud global, dado que estas cepas han desarrollado resistencia a múltiples antibióticos, dificultando su tratamiento (OMS, 2023).

6.3.4 VIRUS

Estos son agentes infecciosos mucho más pequeños que las bacterias, compuestos de material genético rodeado por una cápsula de proteínas. Los virus dependen de las células huésped para replicarse y son responsables de enfermedades como la gripe, el VIH y el COVID-19. Su transmisión puede ser a través del aire, contacto directo, o fluidos corporales,

y su patogenicidad depende de su capacidad para invadir células y propagarse (Bioenciclopedia, 2023; Tortez, 2022).

Son entidades acelulares que dependen de un huésped para replicarse, su estructura básica incluye cápside que envuelve y protege el material genético en forma helicoidal, icosaédrica o compleja está compuesta por material genético puede ser ADN o ARN el cual codifica las proteínas virales algunos virus poseen una envoltura lipídica derivada de la membrana del huésped que contiene proteínas específicas para la entrada al huésped (ej., hemaglutinina en virus de la gripe , cola y fibras (en virus bacteriófagos) las cuales son estructuras especializadas para inyectar material genético en bacterias, y espículas en virus con envoltura, estas glicoproteínas facilitan la unión a células huésped (Tortez, 2022).

Tabla 2 Comparación de la estructura de diferentes patógenos

Estructura	Bacterias	Virus	Hongos
Pared celular	Peptidoglucano	Ausente	Quitina y glucanos
Membrana plasmática	Fosfolípidos	Envoltura opcional	Fosfolípidos con ergosterol
Material genético	ADN circular	ADN o ARN (no ambos)	ADN en núcleo
Organismos vivos	Sí	No	Sí
Motilidad	Algunos poseen flagelos	No	Algunos tienen hifas y esporas.

6.4 ENFOQUES TERAPÉUTICOS ALTERNATIVOS

6.4.1 LA FAGOTERAPIA

Utiliza bacteriófagos, virus que infectan y eliminan bacterias específicas, como una alternativa a los antibióticos. Los fagos atacan únicamente a ciertas bacterias, preservando la flora beneficiosa y reduciendo el riesgo de efectos adversos. Además, tienen la capacidad de evolucionar con las bacterias, lo que les permite superar algunos mecanismos de resistencia.

Los bacteriófagos (o fagos) son virus que infectan exclusivamente bacterias. Su estructura y ciclo de vida los hacen únicos para aplicaciones médicas, poseen una cápside proteica con material genético (ADN o ARN), cola y espículas los cuales permiten la unión a receptores específicos en la superficie bacteriana con enzimas líticas facilitadoras de la ruptura de la pared bacteriana, posee un ciclo lisogénico el ADN del fago se integra en el genoma bacteriano permanece inactivo por ciertos estímulos, para liberar nuevos fagos poseen un mecanismo de acción:

- ✓ **Adsorción:** El fago se adhiere a receptores específicos en la superficie bacteriana.
- ✓ **Inyección:** Introduce su material genético en la bacteria.
- ✓ **Replicación:** Utiliza los recursos de la bacteria para producir nuevas partículas virales.
- ✓ **Lisis bacteriana:** En el ciclo lítico, los fagos recién formados rompen la pared bacteriana, liberándose para infectar otras bacterias.

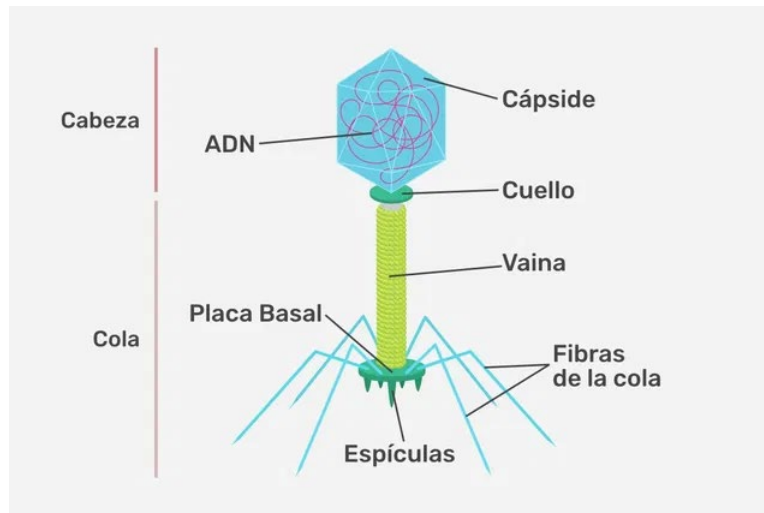


Figura 1: Estructura típica de un bacteriófago: Incluye una cápside donde se encuentra el material genético, un cuello que conecta la cápside con la cola, y una cola utilizada para anclarse y transferir el ADN o ARN a la bacteria huésped.

Poseen algunas ventajas, una alta especificidad de atacar bacterias específicas sin dañar el microbiota del huésped, una capacidad de replicación de aumentar el número en presencia de bacterias tiene una baja toxicidad tiene menores efectos secundarios en comparación con los antibióticos tradicionales, y se puede combinar para mejorar la eficacia terapéutica. Debido a la capacidad de los bacteriófagos para adaptarse a sus huéspedes bacterianos, lo que permite usarlos en casos donde los antibióticos no funcionan los bacteriófagos no dañan las células humanas, siendo una opción prometedora para infecciones localizadas y resistentes (Riley et al., 2023).

Con esta técnica se han realizado investigaciones y aplicación clínicas exitosas en infecciones urinarias, cutáneas y respiratorias el uso combinado con antibióticos para combatir bacterias como *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Alguno desafíos de la fagoterapia pueden ser tres, la primera resistencia a los fagos algunas bacterias pueden mutar para evitar ser infectadas, poseen una especificidad

excesiva requiere identificar el fago en cada infección, poseen regulación una escasez de estándares globales para combinar para mejorar la eficacia terapéutica.

6.4.2 USO DE PLANTAS MEDICINALES

Las plantas medicinales contienen compuestos bioactivos, como alcaloides, terpenoides y fenoles, con propiedades antimicrobianas estas plantas ofrecen un enfoque alternativo, ya que algunos compuestos actúan en diferentes blancos dentro de las bacterias y presentan menos probabilidades de desarrollar resistencia. Las plantas han sido una fuente rica de compuestos bioactivos utilizados en medicina tradicional y moderna (Bertrand et al., 2023).

Sus componentes químicos ofrecen alternativas prometedoras contra infecciones bacterianas, virales y parasitarias, existe moléculas bioactivas en plantas como:

➤ **Alcaloides:** Tienen propiedades antimicrobianas, antivirales y antiparasitarias. Como la berberina este es un alcaloide isoquinolínico que actúa inhibiendo la síntesis de ADN y proteínas bacterianas y se ha demostrado que afecta la permeabilidad de la membrana celular bacteriana y quinina siendo otro alcaloide utilizado tradicionalmente como tratamiento antimalárico interfiriendo con la replicación del ADN en microorganismos.

Los mecanismos frente la resistencia microbiana como la interferencia en bombas de eflujo bacteriano, muchas bacterias resistentes utilizan bombas para expulsar antibióticos, los alcaloides, como la berberina pueden inhibir bombas permitiendo que los antimicrobianos actúen con mayor efectividad también la alteración de la membrana celular estos pueden perturbar la membrana celular de las bacterias resistentes, causando pérdida de integridad y muerte celular (Padilla et al., 2018).

➤ **Flavonoides:** Reducen la inflamación y combaten infecciones bacterianas. Como las catequinas en el té verde posee polifenoles con propiedades antioxidantes y antibacterianas pueden desestabilizar membranas bacterianas y la prevención de la formación de biopelículas y la quercetina un flavonoide con efectos antibacterianos y antivirales que inhiben enzimas esenciales en bacterias.

Algunas bacterias resistentes forman biopelículas que las protegen de antibióticos los flavonoides pueden prevenir esta formación, además de poder potenciar el efecto de antibióticos reduciendo la dosis necesaria y evitando la resistencia (Tibaldi Bollato et al., 2023).

➤ **Taninos:** Desnaturalizan proteínas bacterianas y previenen la adhesión de bacterias a superficies celulares. Como los elagitaninos y galotaninos siendo taninos hidrolizantes que interactúan con proteínas bacterianas inhibiendo su actividad y las catequinas condensadas pueden desnaturalizar proteínas en la superficie bacteriana dificultando la adhesión celular.

Los taninos pueden inactivar enzimas clave en microorganismos resistentes, y bloquear la adhesión bacteriana al prevenir esta adhesión a superficie celulares, los taninos dificultan la colonización y la infección (Ramírez y Torres, 2022).

➤ **Aceites esenciales:** Poseen actividad antimicrobiana contra bacterias resistentes. Como el timol y carvacrol del orégano los cuales son componentes terpénicos con actividad antimicrobiana que alteran la membrana celular bacteriana y el eugenol del clavo de olor tiene propiedades antibacterianas y puede penetrar las biopelículas bacterianas.

Los compuestos de aceites esenciales pueden crear poros en la membrana de bacterias resistentes, causando desequilibrio iónico y muerte celular también poseen actividad contra bacterias multirresistentes (Ortiz et al., 2021).

Los mecanismos de acción de las plantas medicinales comienzan con el daño en membranas bacterianas las moléculas lipofílicas penetran y desestabilizan las membranas celulares, inhibición de enzimas bloquean rutas metabólicas esenciales en microorganismos con un efecto antioxidante con el fin de neutralizan radicales libres, protegiendo tejidos del daño causado por infecciones, esta terapia alternativa tiene una amplia disponibilidad en abundancia y bajo costo de comparación por fármacos sintético, también posee baja resistencia los microorganismos desarrollas (Riley et al., 2023).

6.4.3 NANOTECNOLOGÍA

La nanotecnología aplica nanopartículas que pueden atacar bacterias resistentes de forma física o mediante la liberación controlada de agentes antimicrobianos. Las nanopartículas de plata y óxido de zinc, por ejemplo, tienen propiedades antimicrobianas probadas y pueden dirigirse específicamente a los patógenos, evitando dañar células sanas y reduciendo los efectos secundarios (Padilla et al., 2018).

La nanotecnología representa una prometedora alternativa para enfrentar la creciente resistencia a los antibióticos. Este enfoque utiliza materiales en escala nanométrica (1-100 nm), que poseen propiedades únicas, como mayor reactividad y capacidad de penetración, haciéndolos eficaces para atacar bacterias resistentes y destruir biofilms bacterianos. Entre las soluciones más estudiadas están las nanopartículas metálicas, como las de plata y óxido de zinc, por su capacidad para generar especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que daña estructuras bacterianas esenciales. Estas aplicaciones se han probado contra infecciones por

bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* (Bravi et al. 2023).

Además de las nanopartículas, la nanotecnología se aplica en recubrimientos antimicrobianos, geles y desinfectantes. Una ventaja importante es que permite el desarrollo de productos biocompatibles mediante síntesis verde, respetando el medio ambiente. Sin embargo, uno de los retos es minimizar la citotoxicidad y el impacto ambiental de estos nanomateriales, además de su costo ((Deng y Waturangi, 2023).

Estudios recientes han mostrado que, además de las nanopartículas, los nanocompuestos tienen un papel relevante para combatir microorganismos patógenos en entornos hospitalarios. Por ejemplo, se usan nanomateriales que inhiben el crecimiento bacteriano al alterar su metabolismo o membranas celulares, reduciendo así las infecciones nosocomiales y las relacionadas con prótesis (Padilla et al. 2018).

6.5 RESULTADOS DE ESTUDIOS RECIENTES

6.5.1 NANOTECNOLOGÍA

La nanotecnología se ha explorado como una alternativa prometedora para combatir infecciones bacterianas, especialmente aquellas resistentes a los antibióticos tradicionales se han desarrollado nanopartículas con propiedades antimicrobianas que puedan dirigirse específicamente a las bacterias patógenas, reduciendo así los efectos secundarios y la resistencia como se destacan en los estudios a continuación.

Nanopartículas de plata (AgNPs) contra *Escherichia coli* resistente: Las nanopartículas de plata tienen propiedades antimicrobianas que dependen de su capacidad

para liberar iones de plata para que interfieran con la membrana celular de las bacterias aumentando la permeabilidad, ingresar al interior de las células bacterianas y unirse a estructuras biológicas como el ADN, causando daño a las cadenas de ADN y promoviendo la muerte celular y generar especies reactivas de oxígeno (ROS) que alteran las membranas y las proteínas bacterianas.

El diseño de estudio fue 100 aislados clínicos de *Escherichia coli* multirresistentes obtenidos de pacientes hospitalizados, fueron tratados con soluciones de nanopartículas de plata en diferentes concentraciones usando el método de difusión en agar para evaluar la inhibición del crecimiento bacteriano, se obtuvieron como resultados, las nanopartículas de plata mostraron una potente anti microbiana contra las cepas resistentes con una inhibición significativa, en comparación con los antibióticos tradicionales las AgNPs fueron más eficaces para inhibir la formación de biopelículas siendo un candidato prometedor para superar la resistencia a los antibióticos, especialmente contra cepas de *E. coli* resistente a múltiples fármacos (Rahimi y Alavi, 2021).

Nanopartículas de plata funcionalizadas con polímeros: Este método mejora la efectividad antimicrobiana mediante mejor estabilidad de las nanopartículas en medios biológicos, mejora la capacidad de penetrar las membranas bacterianas, lo que facilita la liberación de iones de plata y la inhibición de la formación de biopelículas bacterianas, que es crucial para la persistencia de infecciones resistentes.

El diseño de estudio fue in vitro, utilizando cepas de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a antibióticos, las nanopartículas de plata fueron funcionalizadas con polímeros como el *polietilenglicol* (PEG) y luego evaluadas por su capacidad para combatir las bacterias resistentes., con ensayos de crecimiento bacteriano en medio de cultivo con diferentes concentraciones obteniendo como resultados que mostraron

una eficacia significativa mayor en comparación con las nanopartículas no funcionalizadas, disminuyendo hasta un 90% en la formación de biopelículas y una reducción considerable de la carga bacteriana en comparación con los antibióticos convencionales siendo prometedora en la lucha contra infecciones resistentes con mayor potencial de penetración y menor toxicidad para células humanas (Ali y Khan, 2022).

6.5.2 FAGOTERAPIA

La terapia con fagos implica el uso de bacteriófagos, virus que infectan y destruyen bacterias específicas, como una alternativa o complemento a los antibióticos como se pueden evidenciar en los diferentes estudios realizados.

Fagoterapia en infecciones osteoarticulares: Este estudio sugiere la seguridad y eficacia de la Fagoterapia en estas infecciones difíciles de tratar, los fagos son virus específicos que infectan bacterias se adhieren a la superficie bacteriana mediante receptores específicos y tras inyectar su ADN, utilizan la maquinaria celular bacteriana para replicarse, esto resulta en la lisis bacteriana, liberando nuevos fagos que continúan atacando a más bacterias, los fagos son altamente específicos para sus hospedadores evitando el daño a la microbiota normal y reduciendo efectos secundarios (Mayo Clinic News Network, 2020).

El estudio realizado tuvo 36 pacientes con inyección local de cócteles de fagos específicos *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, teniendo como resultado que el 92% de los pacientes mostraron una resolución completa de la infección sin efectos adversos significativos.

Fagoterapia en infecciones de heridas crónicas: Se puede modular la respuesta inflamatoria local, promoviendo la cicatrización de heridas, su mecanismo de acción destruye bacterias mediante lisis, en este estudio los fagos aplicados tópicamente penetran las biopelículas bacterianas que protegen a los patógenos, facilitando la eliminación de bacterias resistentes que contribuyen a infecciones crónicas (Martínez y Sánchez, 2023; Mayo Clinic News Network, 2020).

El estudio se basó en 50 participantes con aplicación tópica de fagos en úlceras venenosas infectadas *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, como resultados se obtuvo que un 85% de los pacientes tratados con fagos mostraron una reducción significativa de la infección y una aceleración en la cicatrización en comparación con el 50% en el grupo control.

6.5.3 TRATAMIENTO CON PLANTAS MEDICINALES

Las plantas medicinales han sido utilizadas tradicionalmente para tratar infecciones, estudios recientes se han enfocado en identificar y aislar compuestos bioactivos con propiedades antimicrobianas por sus metabolitos secundarios como se muestran en los siguientes estudios.

Extracto de Neem (*Azadirachta indica*) en infecciones gastrointestinales: El extracto de Neem contiene compuestos bioactivos como azadiractina y nimbidina, que interfieren con los procesos metabólicos de *Helicobacter pylori*, actúan inhibiendo la síntesis de proteínas esenciales, alterando la membrana celular bacteriana lo que incrementa su permeabilidad y disminuye la adhesión de las bacterias al epitelio gástrico, estos compuestos bioactivos tienen baja toxicidad en células humanas haciendo seguros para usarlo (Sharma et al., 2022).

El ensayo clínico fue realizado con 120 pacientes, con administración oral del extracto de Neem con *Helicobacter pylori*, se obtuvo como resultado el 75% de los pacientes tratados con el extracto mostraron erradicación del patógeno, comparable con el 20% en el grupo tratado con terapia triple estándar, pero con menos efectos secundarios reportados.

Aceite esencial de orégano (*Origanum vulgare*) en infecciones respiratorias: El aceite esencial del orégano contiene carvacrol y timol, compuestos con propiedades antimicrobianas las cuales actúan rompiendo la membrana celular bacteriana, lo que lleva a la pérdida de contenido intracelular, inhibiendo la actividad de enzimas bacterianas esenciales, disminuyendo la inflamación en las vías respiratorias a la modular respuesta inmunes locales, la inhalación facilita el contacto directo del compuesto con las vías respiratorias afectadas, lo que mejora su eficacia en infecciones por *Streptococcus pneumoniae* (Johnson et al., 2023).

El estudio se realizó con 90 participantes por medio de la inhalación de vapor con aceite esencial de orégano con *Streptococcus pneumoniae*, teniendo como resultado que el 65% de los pacientes experimentaron una mejora en los síntomas respiratorios y una reducción en la duración de la enfermedad en comparación con el 55% en el grupo control.

7. CONCLUSIONES

- 7.1 La resistencia a los antibióticos ha evolucionado de ser una preocupación médica limitada a una amenaza mundial. Este problema ha sido exacerbado por el uso excesivo e inadecuado de antibióticos, lo que ha llevado al desarrollo de patógenos multirresistentes que dificultan el tratamiento de infecciones comunes. Este fenómeno afecta no solo la salud humana, sino también los sistemas de salud y la economía global debido a tratamientos prolongados y costosos.
- 7.2 Las terapias alternativas estudiadas, como la fagoterapia, los compuestos bioactivos de origen natural y la nanotecnología, muestran resultados prometedores frente a bacterias resistentes. La fagoterapia destaca por su especificidad, que permite atacar bacterias sin afectar el microbiota del huésped, y su capacidad de adaptarse a los mecanismos de resistencia bacteriana.
- 7.3 Los compuestos derivados de plantas ofrecen una solución natural con baja probabilidad de generar resistencia, mientras que la nanotecnología proporciona herramientas avanzadas para atacar patógenos con alta precisión y minimizar efectos adversos, y reducir la dependencia a antibióticos.
- 7.4 Los ensayos clínicos y estudios experimentales han demostrado la eficacia de estas terapias en condiciones específicas. Como las nanopartículas de plata han mostrado una potente actividad antimicrobiana contra cepas multirresistentes de *E. coli*, mientras que los extractos de plantas como el Neem y aceites esenciales como el de orégano han resultado efectivos en el tratamiento de infecciones gastrointestinales y respiratorias, respectivamente.

8. RECOMENDACIONES

Se recomienda promover la investigación sobre estudios de terapias alternativas, con énfasis en pruebas clínicas, que sean accesibles como profundizar en extractos medicinales que lo podemos obtener con facilidad y lo usamos de manera constante como medicina natural y eficaz.

Se recomienda concientizar públicamente para poder implementar programas educativos sobre el uso adecuado de antibióticos y las ventajas de tratamientos alternativos, el uso consciente de medicamentos y recetas médicos que se puedan acceder con facilidad que podría terminar en una problemática con el pasar los años.

Basándose en los resultados de los estudios realizados, la nanotecnología y la terapia con fagos emergen como alternativas prometedoras a los antibióticos tradicionales, especialmente en el contexto de bacterias resistentes. La nanotecnología ofrece soluciones innovadoras, como nanopartículas con propiedades antibacterianas. Por otro lado, la terapia con fagos proporciona una especificidad notable en la eliminación de bacterias patógenas. Sin embargo, es esencial continuar con investigaciones clínicas y establecer regulaciones adecuadas para garantizar la seguridad y eficacia de estas terapias antes de su aplicación generalizada en entornos clínicos.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ali, M. y Khan, H. (2022). Polymer-functionalized silver nanoparticles as a novel strategy to combat multidrug-resistant bacterial infections. *International Journal of Pharmaceutics*, 614(2), 120544. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.120544>
- Belloso, W. H. (2009). Historia de los antibióticos. *Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires*, 29(2). <http://revista.hospitalitaliano.org.ar>
- Bertrand, B., Morales-Martínez, A., Hernández-Adame, P. L y Muñoz-Garay, C. (2023). Multirresistencia a antibióticos y alternativas para resolver esta crisis. *Revista Digital Universitaria*, 24(3). Universidad Nacional Autónoma de México. <https://doi.org/10.22201/cuaieed.16076079e.2023.24.3.1>
- BINASSS. (2022). Infecciones por enterococos. *ClinicalKey*. <https://www.binasss.sa.cr>
- Bioenciclopedia. (2023). Agentes patógenos: Qué son y tipos. <https://www.bioenciclopedia.com>
- Bravi, V. S., Méndez Izares, C., Martínez, M. S., Silvero, M. J y Becerra, M. C. (2023). Estrategias nanotecnológicas contra la resistencia antimicrobiana en salud y ambiente. *Bitácora Digital*, 10(14), 73-80. <https://doi.org/10.1234/bitacora1234>
- Chassagne, F., Samarakoon, T., Porras, G., Lyles, J. T., Dettweiler, M., Marquez, L., Salam, A. M., Shabih, S., Farrokhi, D. R y Quave, C. L. (2021). A systematic review of plants with antibacterial activities: A taxonomic and phylogenetic perspective. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.586548>
- Clínica Universidad de Navarra. (2023). Patogenicidad. *Diccionario Médico*. <https://www.cun.es/>
- Deng, Y., Mulya, E y Waturangi, D. E. (2022). Anti-biofilm activity of metallic nanoparticles and bacteriophages: A bibliographic review. *Repositorio Universidad El Bosque*. <https://repositorio.unbosque.edu.com>
- Donoso Castro, A. D y Vera Bailón, K. L. (2024). Mecanismo de resistencia de uro-patógenos a los antibióticos, medidas de intervención y control. *Tesis de Maestría, Universidad Estatal de Milagro*.
- Elsevier. (2022). Resistencia antibiótica en bacilos gram negativos, cocáceas gram positivas y anaerobios. Implicancias terapéuticas. *Revista Médica Clínica Las Condes*. <https://www.elsevier.es>
- Epidemia.org. (2023). ¿Qué son los agentes patógenos y cómo nos afectan?. <https://epidemia.org>
- Fernández, M., López, J y García, P. (2020). Actividad antibacteriana de flavonoides de *Azadirachta indica* contra *Helicobacter pylori*. *Revista de Medicina Natural*, 15(3), 234-245. <https://doi.org/10.1016/j.rmn.2020.03.004>
- Fernández Ruiz, D. R., Quirós Enríquez, M y Cuevas Pérez, O. L. (2021). Los antibióticos y su impacto en la sociedad. *MediSur*, 19(3), 477-491. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180068641015>

- Giono-Cerezo, S., Santos-Preciado, J. I., Morfín-Otero, M. R., Torres-López, F. J y Alcántar-Curiel, M. D. (2020). Resistencia antimicrobiana: Importancia y esfuerzos por contenerla. *Gaceta Médica de México*, 156, 172-180. <https://doi.org/10.24875/GMM.20005624>
- González-Moya, M y López-Jiménez, J. L. (2023). Tratamiento con bacteriófagos como una alternativa antimicrobiana potencial. *Revista Suis*, 201(10), 21-28. <https://www.redalyc.org>
- Guevara Agudelo, F. A., Muñoz Molina, L. C., Navarrette Ospina, J., Salazar Pulido, L. M y Pinilla Bermúdez, G. (2020). Innovaciones en la terapia antimicrobiana. *Nova*, 18(34), 9-25. <https://doi.org/10.22490/24629448.3921>
- Hombach, J y Hofbauer, B. (2023). Estructura y funciones principales de los parásitos protozoarios, helmintos y artrópodos. *Revista de Ciencias Biológicas*. <https://www.cienciaparasitologica.org>
- Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública. (2019). Reporte de datos de resistencia a los antimicrobianos en Ecuador, 2014-2018. *Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública*.
- Johnson, M., Brown, K y Lee, T. (2023). Essential oils for respiratory infections: Clinical evaluation of *Origanum vulgare*. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 29(3), 215-225. <https://doi.org/10.1089/acm.2023.0004>
- López, R., Martínez, S y Torres, E. (2021). Eficacia de fagos específicos contra *Pseudomonas aeruginosa* en infecciones respiratorias. *International Journal of Phage Therapy*, 8(2), 150-162. <https://doi.org/10.1002/ijpt.2021.1502>
- Mayo Clinic News Network. (2020). Fagoterapia en infecciones osteoarticulares. <https://www.mayoclinic.org>
- Mayo Clinic News Network. (2020). Fagoterapia en infecciones de heridas crónicas. <https://www.mayoclinic.org>
- Martínez, D y Sánchez, M. (2023). Ensayo clínico de fagos tópicos para el tratamiento de infecciones resistentes en heridas. *Clinical Phage Therapy*, 5(1), 45-58. <https://doi.org/10.1016/j.cpt.2023.01.003>
- Montesinos Micó, I. (2024). Fagoterapia: Alternativa terapéutica esperanzadora contra las superbacterias. *Memoria de Trabajo Fin de Grado, Universidad de Alicante, Sant Joan d'Alacant*.
- Organización Mundial de la Salud. (2020, 31 de julio). Resistencia a los antibióticos. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
- Organización Mundial de la Salud. (2022). Resistencia a los antimicrobianos. <https://www.who.int>
- Organización Mundial de la Salud. (2024, mayo 17). OMS actualiza lista de bacterias resistentes a los medicamentos que amenazan la salud humana.

- Ortiz, F., Mejia, E y Espinoza, M. (2021). Efecto antibacteriano de la *Musa acuminata* (Musaceae) frente al *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. *Arnaldoa*, 28(1), 125-138. <https://doi.org/10.22497/arnaldoa.281.28107>
- Padilla-Vaca, F., Mendoza-Macías, C. L., Franco, B., Anaya-Velázquez, F., Ponce-Noyola, P y Flores-Martínez, A. (2018). El mundo micro en el mundo nano: Importancia y desarrollo de nanomateriales para combatir enfermedades causadas por bacterias, protozoarios y hongos. *Mundo Nano*, 11(21), 15-27. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2018.21.6259>
- Prestinaci, F., Pezzotti, P y Pantosti, A. (2015). Antimicrobial resistance: A global multifaceted phenomenon. *Pathogens and Global Health*, 109(7), 309-318. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000030>
- Ramírez, H y Torres, F. (2022). Efectividad de extractos de *Curcuma longa* contra bacterias gram positivas y gram negativas. *Revista de Fitoterapia*, 19(4), 300-315. <https://doi.org/10.1016/j.rf.2022.04.007>
- Rahimi, R y Alavi, S. (2021). Antimicrobial effects of silver nanoparticles on multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates. *Journal of Nanobiotechnology*, 19(5), 112-124. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-00895-2>
- Rodríguez, A., Pérez, L y Gómez, V. (2022). Nanopartículas de plata funcionalizadas para combatir *Escherichia coli* resistente. *Journal de Nanomedicina*, 10(3), 210-225. <https://doi.org/10.1016/j.nanomed.2022.03.01>
- Riley, S. B y Clancy, C. J. (2023). Combating antibiotic-resistant bacteria: Progress, challenges, and future directions. *JAC-Antimicrobial Resistance*, 5(6), dlad127. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlad127>
- Salam, M. A., Al-Amin, M. Y., Salam, M. T., Pawar, J. S., Akhter, N., Rabaan, A. y Alqumber, M. A. A. (2023). Antimicrobial resistance: A growing serious threat for global public health. *Healthcare*, 11(1946). <https://doi.org/10.3390/healthcare11131946>
- Sánchez de Rivas, C. (2006). ¿Antibióticos, ayer, hoy y mañana? *Química Viva*, 5(2), 63-77. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=86350203>
- Saber de Ciencias. (2022). Características y mecanismos de acción de los parásitos. *Revista Saber de Ciencias*. <https://www.saberdeciencias.com>
- Serra Valdés, M. Á. (2017). La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 16(3), 402-419. <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2013>
- Sharma, R., Gupta, S y Singh, P. (2022). Efficacy of *Azadirachta indica* extract in gastrointestinal infections: A double-blind clinical trial. *Journal of Phytotherapy and Research*, 36(4), 1024-1032. <https://doi.org/10.1016/j.jpr.2022.04.01>
- Tibaldi Bollati, M. L., Rodríguez Ristau, E., Recio Balsells, A. I., Contessi, Y. S., Condat, F., Nicotra, V. E y Casero, C. N. (2023). Productos naturales en la búsqueda de compuestos antimicrobianos: Estrategias actuales. *Revista Bitácora, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba*.

Tortez, M. (2023, mayo). Agentes patógenos: Definición, características y ejemplos. *Definición Conceptualista*. <https://definicion.conceptualista.com/que-son-los-agentes-patogenos>