

ANTIMICROBIANOS DE ÚLTIMA GENERACIÓN

STATE-OF-THE-ART ANTIMICROBIALS

Allelen Campaña Burguet *(0000-0002-8191-5346)

^a Estudiante de doctorado en Ciencias Biomédicas y Biotecnológicas. Universidad de Logroño. La Rioja. España

* allelencampanaburguet@gmail.com

Recibido: 17 de enero de 2023;

Aceptado: 9 de marzo de 2023;

RESUMEN

En la actualidad, una de las prioridades de la Organización Mundial de la Salud son las bacterias resistentes a los antibióticos. Las bacterias tienen una gran capacidad de diseminación y dificultan el tratamiento de enfermedades infecciosas, es conocido que poseen una alta morbilidad y mortalidad a nivel mundial, lo que se considera una problemática de salud pública global. El objetivo es realizar una revisión documental de antimicrobianos de última generación, que pueden constituir una alternativa terapéutica. Se realizó un análisis de la información disponible y documentada en la literatura científica consultada. El muestreo se realizó entre los años 2015-2022, para abarcar los últimos años. Se utilizó como herramienta de la infotecnología los buscadores Google académico, PubMed y MDPI. En la actualidad existen nuevas alternativas de antibióticos entre los que se encuentran Ceftolozano-tazobactam, Ceftazidima-avibactam, Ceftarolina, Ceftobiprol, Dalbavancina, Telavancina, Tedizolid, Omadaciclina, Delafloxacina y Lefamulina. También, se corroboró el uso de péptidos que presentan actividad frente a infecciones bacterianas, por hongos o víricas, así como de bacteriófagos que diferentes estudios han demostrado la eficacia de la fagoterapia frente a infecciones. En los últimos años, la comunidad científica ha sido atraída por la llamada terapia fototérmica para combatir patógenos (nanomateriales y metales), los antimicrobianos derivados de plantas y otros avances como las bifosfocinas y los hidrogeles que puedan ser utilizadas en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos. Se concluye que existen antimicrobianos de última generación que podrían formar parte, ahora o en el futuro, de un nuevo arsenal terapéutico.

Palabras clave: antimicrobianos, bacterias resistentes, nuevos fármacos.

ABSTRACT

Currently, one of the priorities of the World Health Organization is antibiotic-resistant bacteria. Bacteria have a great capacity for dissemination and make it difficult to treat infectious diseases. It is known that they have high morbidity and mortality worldwide, which is considered a global public health problem. The objective is to carry out a documentary review of the latest generation antimicrobials, which may constitute a therapeutic alternative. An analysis of the information available and documented in the scientific literature consulted was carried out. The sampling was carried out between the years 2015-2022, to cover the last years. Google academic, PubMed and MDPI search engines were used as an infotechnology tool. At present there are new antibiotic alternatives among which are Ceftolozano-tazobactam, Ceftazidime-avibactam, Ceftaroline, Ceftobiprole, Dalbavancin, Telavancin, Tedizolid, Omadacycline, Delafloxacin and Lefamulin. Also, the use of peptides that have activity against bacterial, fungal or viral infections was confirmed, as well as bacteriophages that different studies have shown the efficacy of phage therapy against infections. In recent years, the scientific community has been attracted by the so-called photothermal therapy to combat pathogens (nanomaterials and metals), plant-derived antimicrobials and other advances such as bisphocins and hydrogels that can be used in the treatment of infections caused by antibiotic resistant bacteria. It is concluded that there are state-of-the-art antimicrobials that could be part, now or in the future, of a new therapeutic arsenal.

Keywords: antimicrobials, resistant bacteria, new drugs.

INTRODUCCIÓN

Con el hallazgo de la penicilina comenzó la llamada época dorada de los antibióticos, en la cual se desarrollaron muchas alternativas terapéuticas frente a diferentes infecciones, que salvaron millones de vidas. (Davies & Behroozian, 2020). Sin embargo, a lo largo de los años se realizó un abuso y mal uso de los antibióticos, tanto en el ámbito humano como veterinario y agroalimentario. Esto provocó una presión selectiva sobre las bacterias que acabó en una resistencia a los antibióticos (RAM) intrínseca. Además, la aparición de nuevos mecanismos de resistencias, tanto por adaptación metabólica al fármaco como por apariciones de nuevas mutaciones, provoca que los antibióticos que antes eran utilizados en el tratamiento de infecciones muchas veces ya no posean eficacia contra el patógeno causante, haciendo cada vez más difícil tratar enfermedades infecciosas comunes (Waglechner & Wright, 2017).

Se sabe que las bacterias resistentes son la causa de alrededor de 700000 muertes al año, es por ello la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha decretado la RAM como un problema de salud público global y ha clasificado a algunos patógenos de prioridad crítica, como son enterobacterias productoras de carbapenemasas, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) resistentes a Vancomicina (Escolà *et al*, 2020). Desde el año 2015 la OMS en colaboración con las Naciones Unidas, publicó un plan de acción mundial sobre la RAM que incluía crear conciencia sobre el problema, promover el uso adecuado de los antibióticos en personas y animales y asegurar una inversión para hacer frente a este fenómeno y poder realizar estudios que permitan la incorporación de nuevos antimicrobianos que permitan el tratamiento de estas infecciones causadas por bacterias resistentes (OMS, 2016).

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión documental sobre nuevos antimicrobianos que han sido incorporados en los últimos años al tratamiento de enfermedades infecciosas, así como de aquellos que poseen el potencial de ser una alternativa terapéutica.

METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda de la información científica relacionada con el tema, se emplearon instrumentos de la infotecnología:

Buscadores

Google académico <https://scholar.google.com>

PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

MDPI <https://www.mdpi.com/offices/spain>

Para llevar a cabo la revisión bibliográfica realizada en este trabajo se consultaron un total de 37 artículos, todos enmarcados en los últimos 8 años, de ellos 28 para un 75,7% se corresponde a los últimos 5 años.

Se realizó un análisis a partir de la información disponible y documentada relacionada con los nuevos antibióticos, péptidos antimicrobianos, bacteriófagos, nanomateriales y metales, antimicrobianos derivados de plantas, así como otros avances relacionados con el tema.

RESULTADOS

Nuevos antibióticos

Ceftolozano-tazobactam (C/T) y Ceftazidima-avibactam (CZ/A) son dos nuevas cefalosporinas combinadas, aprobadas en el año 2014 en Estados Unidos de América y en el año 2015 y 2016, respectivamente, en la Unión Europea, para el tratamiento de bacilos gram-negativos (BGN), de manera específica en infecciones provocadas por *Enterobacteriales* y *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (Martínez *et al*, 2020). Ambas actúan uniéndose a las proteínas de unión a la penicilina (PBPs) inhibiendo la síntesis del peptidoglicano de la pared celular lo que ocasiona así la muerte celular. Son empleados para tratar infecciones urinarias complicadas, aunque CZ/A se utiliza también para tratar infecciones intraabdominales y neumonías nosocomiales y C/T para tratar infecciones de piel y partes blandas (IPPB) con una dosis de 1g de Ceftolozano y 500mg de Tezobactam en intervalos de 8 horas tanto para IPPB como para infecciones del tracto urinario. Mientras que la dosis para CZ/A es de 2g/500mg cada 8 horas. Ambos antibióticos poseen una farmacocinética lineal y se eliminan por vía renal. En el caso de C/T no se acumula luego de administrar varias dosis, mientras que CZ/A posee una semivida de 2 horas (Escolà *et al*, 2020).

La Ceftarolina es una cefalosporina que actúa uniéndose a las PBPs, de manera específica a la PBP2a, impidiendo así la síntesis de la pared celular bacteriana (Gil & Gómez, 2020). Posee actividad frente a SARM y estafilococos coagulasa negativos y a *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) (Koulenti *et al*, 2019). La Ceftarolina es utilizada para tratar infecciones de piel y partes blandas (IPPB) (Obed *et al*, 2022), además de en otros casos de infección como bacteriemia o neumonía. Se administran 600mg cada 12 horas (Escolà *et al*, 2020).

Dalbavancina y Telavancina son dos antibióticos lipoglucopeptídicos, utilizados frente a bacterias gram-positivas. Estos antibióticos actúan sobre los residuos C-terminal d-alanil-d-alanina, precursores del peptidoglicano que

forma los enlaces cruzados de la pared celular bacteriana, interfiriendo así en la síntesis de esta (Das *et al*, 2017). Dalbavancina y Telavancina son derivados de la Teicoplanina y la Vancomicina respectivamente. Estos son muy útiles en el tratamiento de SARM, así como de *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM) y con resistencia intermedia a Vancomicina. Se utiliza principalmente para tratar IPPB (Lampejo, 2020).

Tedizolid es una oxazolidinona con actividad contra bacterias gram positivas, incluyendo SARM y bacterias resistentes a linezolid, que se utiliza para el tratamiento de IPPB (Salavert *et al*, 2021). Actúa inhibiendo la subunidad 50S del ribosoma, inhibiendo así la síntesis proteica. Este antibiótico es administrado cada 24 horas y la dosis es de 200mg. Una de las ventajas que posee es que, a pesar de ser eliminado por vía hepática no requiere ajustes de dosis en caso de insuficiencia (Zhanel *et al*, 2015).

Omadaciclina es una tetraciclina utilizada para el tratamiento de la neumonía bacteriana asociada a la comunidad e IPPB. Su mecanismo de acción se basa en la unión a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano afectando la síntesis proteica, lo que causa la muerte bacteriana (Tanaka *et al*, 2016). A diferencia de las Tetraciclinas convencionales Omadaciclina posee un sustituyente aminometil en el carbono 9 del anillo, esta sustitución amplía su actividad antimicrobiana y la convierte en una alternativa para tratar infecciones causadas por cepas que poseen los genes de resistencia a Tetraciclina, tetK o tetM (Zhanel *et al*, 2020). Posee actividad contra bacterias gram positivas como SARM y *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* resistente a Vancomicina y también contra bacterias gram negativas (Gallagher, 2019).

Delafloxacina es una fluoroquinolona que actúa inhibiendo las topoisomerasas II y IV (Scott, 2020). Tiene eficacia contra bacterias tanto gram negativas como gram positivas entre las que se incluye SARM, *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) y *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) entre otras muchas especies. Este antibiótico es utilizado para tratar infecciones de la piel y algunos tipos de neumonías causada por bacterias en adultos (Bassetti *et al*, 2017).

Ceftobiprol es una cefalosporina de última generación que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana. Presenta actividad contra todos los estafilococos incluido SARM, así como también contra *S. pneumoniae* resistentes a penicilina, *E. faecalis* y *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*). Es utilizado en el tratamiento de neumonía asociada a la comunidad (NAC) y neumonía hospitalaria en una dosis de 500 mg intravenosos cada 8 horas (Giacobbe *et al*, 2019).

Lefamulina es un nuevo tipo de antibiótico utilizado para tratar la NAC provocadas por *S. pneumoniae* resistente a penicilina, SARM, *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) resistente a macrólidos. Su mecanismo es novedoso y se basa en la alteración de la síntesis de proteínas ribosomales (Tang, Wang, Lai, 2020).

Alternativa terapéutica

Péptidos antimicrobianos

Los péptidos antimicrobianos (AMPs) son pequeñas proteínas, que contienen entre 12 y 60 aminoácidos y presentan una actividad frente a infecciones bacterianas, por hongos o víricas (Olascoaga *et al*, 2018); (Boparai & Sharma, 2020). Estos péptidos se obtienen a través de un proceso de síntesis, sin embargo, podemos conseguirlos de fuentes naturales como animales, plantas o microorganismos (Nainu *et al*, 2021). Su principal mecanismo de acción se basa en aprovechar sus residuos aminoácidos cargados de manera positiva y la carga negativa que poseen las membranas celulares para crear fuerzas electrostáticas que les permitan formar poros en estas y provocar la lisis de dicho patógeno (Mhalapuu *et al*, 2016). Otros de los mecanismos implicados se basan en la capacidad de ciertos péptidos para atravesar la membrana, sin dañarla, e interactuar con otras estructuras como la pared celular, el DNA o el RNA (Olascoaga *et al*, 2018). Entre los AMPs más estudiados se encuentran unos péptidos ribosomales, sintetizados por las bacterias, conocidos como bacteriocinas. Estas bacteriocinas poseen la capacidad de neutralizar a diferentes patógenos de relevante importancia como pueden ser *E. faecalis* resistente a Vancomicina (ERV) y SARM, además se conoce que poseen beneficios para la microbiota del sistema gastrointestinal, lo que las convierte en importantes candidatas para la producción de probióticos utilizados en el ámbito alimentario (Jaumaux *et al*, 2020). A pesar de su gran potencial como candidatos a nuevos agentes terapéuticos, hasta la fecha solo unos pocos AMPs han sido aprobados para uso clínico. Diversos trabajos prueban las diferentes aplicaciones que podrían tener en el ámbito de la salud para tratar la dermatitis atópica, impétigo e infecciones locales (Nakatsuji *et al*, 2017), así como infecciones oculares (Boparai & Sharma, 2020).

Bacteriófagos

Los bacteriófagos son virus de ADN/ARN de hasta 498 pares de bases, que poseen la capacidad de infectar a las bacterias y *Achaea*, sin afectar de manera negativa ni a humanos ni a animales (Romero *et al*, 2019). Estos pueden clasificarse en dos grupos: líticos o lisogénicos, basándose en la forma en que infecten a la bacteria. Los fagos líticos son aquellos que necesitan entrar a la célula y utilizar la maquinaria bacteriana para producir su genoma viral. Mientras que los fagos lisogénicos son capaces de introducir su material genético en el huésped, de tal manera que al ocurrir la división celular este material será transmitido también a las nuevas células (Pragya *et al*, 2019). Los fagos son muy comunes y podemos llegar a encontrarlos en cualquier tipo de ambiente, ya sea el

océano, suelos, hospitales, aguas residuales, animales e incluso en los seres humanos (Pragya *et al*, 2019). Diferentes estudios han sido llevados a cabo y se ha demostrado la eficacia de la fagoterapia frente a infecciones cutáneas, en el tratamiento de diarreas provocadas por *Escherichia coli* (*E. coli* (Reina & Reina, 2018) en infecciones urinarias provocadas por *S. aureus*, en infecciones peritoneales y en el tratamiento de la fibrosis quística (Lopardo, 2017). Entre las ventajas de la terapia con fagos se encuentran su especificidad, su alta seguridad, que son fáciles de administrar y su acción se limita al sitio donde se encuentra la infección, además de que son baratos y fáciles de conseguir. Aunque, también existen limitaciones como el reto que supone una estabilización de la preparación farmacéutica, la posible resistencia de las bacterias contra estos virus y algunos contratiempos que aparecen en la producción del genoma de los bacteriófagos (Pragya *et al*, 2019).

Nanomateriales y metales

En los últimos años, la comunidad científica ha sido atraída por la llamada terapia fototérmica para combatir patógenos. Esta terapia incluye unos nanomateriales denominados, por sus siglas en inglés, PAN, que son fototermalmente activos. Entre estos se encuentran tanto materiales orgánicos como inorgánicos constituidos por diversos metales, entre los que destaca el oro, óxidos metálicos como el óxido de hierro, carbonos, polímeros e incluso gases nobles (Kaur *et al*, 2021). El mecanismo de acción de estos PAN se basa en su capacidad de absorber la luz infrarroja en el espectro electromagnético, lo que conlleva a un aumento de la energía térmica que causa la ruptura de membranas celulares y la desnaturalización de las proteínas, además la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) inhiben la replicación del DNA. Existen un grupo de compuestos organometálicos denominados MOFs, los cuales son considerados los PAN antibacterianos más utilizados y eficaces. Los MOFs de cobre poseen actividad frente a *S.aureus*, las nanopartículas de plata (Ag) presentan actividad frente a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* y *Staphylococcus aureus*, entre otros. Los MOFs de Ag impregnados con óxido de titanio (TiO₂) tiene actividad frente a *E. coli*, *S. pyogenes*, *S. aureus* y *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) (Polash *et al*, 2021).

Muchos de las nanopartículas utilizadas por su actividad antimicrobiana poseen además la capacidad de destruir agregaciones bacterianas conocidas como biopelícula. Cuando una comunidad bacteriana ha producido una biopelícula esta se encuentra protegida del medio exterior y el acceso de los antibióticos es más difícil, entre los nanomateriales que inhiben la formación de la biopelícula se encuentran los que están conformados por selenio (Se), así como el fluoruro de magnesio (MgF₂) y fluoruro de yodo (YF₂) en el caso de *S. aureus* y *E.coli* y óxidos de hierro supermagnéticos en el caso de *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *E. faecalis* (Hemeg, 2017).

Antimicrobianos derivados de plantas

Desde hace años se ha regresado a una época en que el estudio de las plantas como agentes medicinales era primordial y hoy en día, no son pocas las investigaciones que giran alrededor de las propiedades de los metabolitos de las plantas (Williams, 2021). Entre estos metabolitos estudiados se encuentran alcaloides, flavonoides, glicoalcaloides, lactonas, fenoles, saponinas, sesquiterpenos, taninos y terpenoides (Pragya *et al*, 2019). A partir, de la planta *Rauwolfia vomitoria* se aisló un alcaloide llamado reserpina que actúa inhibiendo las bombas de expulsión que poseen algunas bacterias como mecanismo de resistencia a antibióticos, además, con esta misma actividad también se ha aislado un tanino llamado galotanino de la planta *Terminalia chebula* (Shriram *et al*, 2018). Los extractos de *Lawsonia inermis* presentaron actividad contra *E. coli*, *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*), *Klebsiella spp.*, *Shigella sonnei* (*S. sonnei*), así como también contra las bacterias gram positivas *B. subtilis*, *S. aureus*, *S. epidermidis*. Además, extractos de diferentes plantas como *Curcuma longa*, *Zingiber officinale* y *Tinospora cordifolia* presentaron efecto antimicrobiano frente a *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*. Un alcaloide llamado Piperina aislado de *Piper nigrum* y *Piper longum* presenta actividad contra SARM cuando se administra de manera conjunta con Ciprofloxacina o Gentamicina (Khare, 2021).

Otros avances

Las bifosfocinas son moléculas sintéticas de disoxinucleótidos cuyo mecanismo de acción se basa en una rápida despolarización de la membrana bacteriana. Diferentes estudios han probado la eficacia contra *P. aeruginosa* cuando causa infecciones respiratorias e IPPB (Wong, DiTullio, Parkinson, 2015).

Los hidrogeles son una red tridimensional que funciona como barreras físicas en heridas que están expuestas a una posible infección. Poseen una gran capacidad de retener agua y una buena resistencia mecánica. Se conoce que los hidrogeles fototérmicos representan una buena opción antimicrobiana. Además, en algunas investigaciones se ha estudiado la posibilidad de que estos hidrogeles sean de iones líquidos. Estos son capaces de crear una interacción cation-anion con la pared celular bacteriana, lo que lo convierte en un buen antimicrobiano (Sheng *et al*, 2022).

DISCUSIÓN

La sistematización realizada del tema evidencia que la resistencia a los antibióticos representa un problema a nivel mundial, lo que hace necesario la búsqueda de nuevos antimicrobianos que formen parte del arsenal de medicamentos usados para tratar infecciones provocadas por estas bacterias (Waglechner & Wright, 2017); (Davies & Behroozian, 2020).

La OMS refiere que los análisis anuales del 2021, mostraron que se reportaban 27 nuevos antibióticos en desarrollo clínico contra patógenos que se consideran prioritarios, señala la necesidad de hacer inversiones urgentes y concertadas en investigación y desarrollo de nuevos antimicrobianos, para acelerar y ampliar la oferta de antibióticos. Dentro de este grupo de nuevos antibióticos se encuentran los referenciados en este artículo, que tratan infecciones causadas por bacterias tanto grampositivas como gramnegativas (OMS, 2022).

En la actualidad el desarrollo de un nuevo antimicrobiano debe recorrer un largo camino hasta la aprobación, conlleva un alto coste y bajas tasas de éxito, se tardan entre 10 y 15 años en conseguir que un candidato a antibiótico pase de la fase preclínica a la clínica. La investigación de nuevos medicamentos tiene que estar encaminada desde la etapa de investigación y desarrollo a lograr que estos lleguen y beneficien a los pacientes (AEMPS, 2018). La necesidad de disponer de nuevos antibióticos por la creciente resistencia microbiana ante algunos de ellos, que limita su eficiencia, justifica incurrir en gastos tan elevados para la creación de nuevos antibióticos (OMS, 2022).

La resistencia microbiana ha llevado a la búsqueda de innovadoras alternativas para su contención, la OMS en el informe anual del 2021, señala que de los 77 antibacterianos en fase de desarrollo clínico, 45 son "tradicionales" y 32 son "no tradicionales"(OMS, 2022). La sistematización realizada del tema muestra alternativas terapéuticas que permite nuevas oportunidades para afrontar las infecciones por bacterias resistentes a los antimicrobianos desde diferentes ángulos.

Al evaluar los resultados obtenidos en cuanto a alternativas terapéuticas se puede plantear que se identificaron dentro de este grupo los péptidos, no sólo por sus características intrínsecas antimicrobianas, sino por las interacciones sinérgicas y antagónicas que presenta con otros mediadores inmunológicos son una buena opción (Guevara *et al*,2021).

Los bacteriófagos, nanomateriales y metales, antimicrobianos derivados de plantas también son nuevas alternativas. Existen otras opciones como las bifosfocinas (Wong, DiTullio, Parkinson, 2015), y los hidrogeles (Sheng *et al*, 2022), que están siendo parte de investigaciones que buscan solucionar esta crisis sanitaria a la que el mundo entero se está enfrentando y que conocemos como bacterias resistentes (Wong, DiTullio, Parkinson, 2015); (Pragya *et al*, 2019); (Sheng *et al*, 2022); (Khare, 2021); (Nainu *et al*, 2021).

CONCLUSIONES

Se evidenció que existe un constante trabajo para promover el uso racional de los antibióticos. Existen nuevas alternativas que pueden ser utilizadas en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos que podría formar parte, ahora o en el futuro, de un nuevo arsenal terapéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2018) *La cooperación entre investigadores, administración y empresas, clave para ofrecer nuevas alternativas terapéuticas frente a la resistencia a los antimicrobianos.*
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2018/docs/NI-AEMPS_4-2018-Cooperacion.pdf
- Naciones Unidas. (2022). *La OMS alerta de que el desarrollo de nuevos antibióticos está "estancado"*.
<https://news.un.org/es/story/2022/06/1510742>
- Bassetti, M., Pecori, D., Cojutti, P., *et al.* (2017). Clinical and pharmacokinetic drug evaluation of delafloxacin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 13(11), 1193–200.doi: 10.1080/17425255.2017.1386654. Epub 2017
- Boparai, J.K, Sharma, P.K. (2020). Mini Review on Antimicrobial Peptides, Sources, Mechanism and Recent Applications. *Protein & Peptide Letters*, 27(1), 4-16. DOI: 10.2174/0929866526666190822165812
- Das, B., Sarkar, C., Das, D., Gupta, A., Kalra, A., Sahni, S. (2017). Telavancin: a novel semisynthetic lipoglycopeptide agent to counter the challenge of resistant Gram-positive pathogens. *Ther Adv Infectious Dis*, 4(2), 49–73. DOI: 10.1177/ 2049936117690501.
- Davies, J.E., Behroozian, S. (2020). An ancient solution to a modern problem. *Mol. Microbiol*, 113(3), 546–549. <https://doi.org/10.1111/mmi.14481>
- Escolà-Vergé, L., Los-Arcos, I., Almirante, B. (2020).Nuevos antibióticos para el tratamiento de infecciones por microorganismos multirresistentes. *Med Clin (Barc)* ,154(9),351–357. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.11.002>.

- Gallagher, J. C. (2019). Omadacycline: A Modernized Tetracycline. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 69(1), 1–5. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz394>
- Giacobbe, D.R., De Rosa, F.G., Del Bono, V., Grossi, P.A., Pea, F., Petrosillo, N., et al. (2019). Ceftobiprole: drug evaluation and place in therapy. *Expert Rev Anti Infect*, 17(9), 689-698. doi: 10.1080/14787210.2019.1667229. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31553250.
- Gil-Romero, Y., Gómez-Garcés, J.L. (2020). Actividad in vitro de la combinación de ceftarolina con otros antimicrobianos activos frente a *Staphylococcus spp.* *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 38(1), 25–27. file:///C:/Users/Asus_SonicMaster/Downloads/S0213005X19301557.pdf
- Guevara, F.A., Muñoz, L. C., Navarrette, J. Salazar, L. M., Pinilla, G. (2021). Innovaciones en la terapia antimicrobiana. *Nova*, 18(34), 9 :25 Print version ISSN 1794-2470 <https://doi.org/10.22490/24629448.3921>
- Hemeg, H.A. (2017). Nanomaterials for alternative antibacterial therapy. *Int J Nanomedicine*, 12(1), 8211-8225. doi: 10.2147/IJN.S132163. PMID: 29184409; PMCID: PMC5689025.
- Jaumaux, F., Gómez de Cadiñanos, L., Gabant, P. (2020). In the Age of Synthetic Biology, Will Antimicrobial Peptides be the Next Generation of Antibiotics? *Antibiotics*, 9(8), 484. doi: 10.3390/antibiotics9080484
- Kaur, K., Reddy, S., Barathe, P., Shriram, V., Anand, U., Proćków, J., Kumar V. (2021). Combating Drug-Resistant Bacteria Using Photothermally Active Nanomaterials: A Perspective Review. *Front Microbiol*, 12:747019. doi: 10.3389/fmicb.2021.747019. PMID: 34867863; PMCID: PMC8633304.
- Khare, T., Anand, U., Dey, A., Assaraf, Y.G., Chen, Z.S., Liu, Z., Kumar, V. (2021). Exploring Phytochemicals for Combating Antibiotic Resistance in Microbial Pathogens. *Front Pharmacol*, 12:720726. doi: 10.3389/fphar.2021.720726. PMID: 34366872; PMCID: PMC8334005.
- Koulenti, D., Xu, E., Sum Mok, I.Y., Song, A., Karageorgopoulos, D.E., Armaganidis, A., Lipman, J., Tsiodras, S. (2019). Novel Antibiotics for Multidrug-Resistant Gram-Positive Microorganisms. *Microorganisms*, 7(8), 270. doi:10.3390/microorganisms7080270.
- Lampejo, T. (2020). Dalbavancin and telavancin in the treatment of infective endocarditis: a literature review. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(3), 106072. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106072.
- Lopardo, H.A. (2017). Fagoterapia: la multirresistencia nos obliga a revisar el pasado. *Rev Argent Microbiol*, 49(1), 1-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ram.2017.03.002>.
- Mahlapuu, M., Håkansson, J., Ringstad, L., Björn, C. (2016). Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents. *Front. Cell. Infect. Microbiol*, 6, 194. doi:10.3389/fcimb.2016.00194
- Martínez-Miranda, R., Gastélum-Acosta, M., Guerrero-Estrada, P., Ayala-Figueroa, R.I., Osuna-Álvarez, L.E. (2020). Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam antimicrobial activity against clinically relevant gram-negative bacilli isolated in Mexico. *Gac Med Mex*, 156 (6), 592-597. DOI: 10.24875/GMM.M21000491.
- Nainu, F., Permana, A.D., Djide, N.J.N., Anjani, Q.K., Utami, R.N., Rumata, N.R., Zhang, J., Emran, T.B., Simal-Gandara, J. (2021). Pharmaceutical Approaches on Antimicrobial Resistance: Prospects and Challenges. *Antibiotics*, 10(8), 981. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080981>
- Nakatsuji, T., Chen, T.H., Narala, S., Chun, K.A., Two, A.M., Yun, T., et al. (2017). Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*, 9(378), eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680. PMID: 28228596; PMCID: PMC5600545.
- Obed, M.N., Toresani, I., Mykietuk, A., Nannini, E.C. (2022). Ceftaroline as salvage therapy for methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* complicated bacteremia. *Medicina*, 82(5), 794-797. English. PMID: 36220043.
- Olascoaga-Del Angel, K.S., Sánchez-Evangelista, G., Carmona-Navarrete, I., Galicia-Sánchez, M., Gómez-Luna, A., Islas-Arrollo, S.J., Castañeda-Sánchez, J.I. (2018). Antimicrobial peptides, a promising alternative for the treatment of infectious diseases. *Gac Med Mex*, 154, 582-588. Doi: 10.24875/GMM.M19000210.
- Polash, S.A., Khare, T., Kumar, V., Shukla, R. (2021). Prospects of Exploring the Metal-Organic Framework for Combating Antimicrobial Resistance. *ACS Appl Bio Mater*, 4(12), 8060-8079. doi: 10.1021/acsabm.1c00832. Epub 2021 Nov 24. PMID: 35005933.
- Pragya, T., Tushar, K., Varsha, S., Hanhong, B., Vinay, K., Principi, N., Silvestri, E., Esposito, S. (2019). Advantages and limitations of bacteriophages for the treatment of bacterial infections. *Front. Pharmacol*, 10, 513. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00513>
- Reina, J., Reina, N. (2018). Fagoterapia ¿una alternativa a la antibioticoterapia? [Phage therapy, an alternative to antibiotic therapy?]. *Rev Esp Quimioter. Apr*, 31(2), 101-104. Spanish. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29451376; PMCID: PMC6159377.

- Romero-Calle, D., Benevides, R.G., Góes-Neto, A., Billington, C. (2019). Bacteriophages as alternatives to antibiotics in clinical care. *Antibiotics*, 8(3), 138. doi: 10.3390/antibiotics8030138
- Salavert- Lletí, M., García-Bustos, V., Morata Ruiz, L., Cabañero-Navalon, M. D. (2021). Tedizolid: new data and experiences for clinical practice. Publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia. *Revista Española de Quimioterapia*, 34(1), 22–25. <https://doi.org/10.37201/req/s01.06.2021>
- Scott, L.J. (2020). Delafloxacin: A Review in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Drugs*. Aug, 80(12), 1247-1258. doi: 10.1007/s40265-020-01358-0. Erratum in: *Drugs*. 2020 Sep; 80(14):1507. PMID: 32666425; PMID: PMC7497496.
- Sheng, C., Tan, X., Huang, Q., Li, K., Zhou, C., Guo, M. (2022). Antibacterial and Angiogenic Poly (ionic liquid) Hydrogels. *Gels*, 28(8), 476. doi: 10.3390/gels8080476. PMID: 36005077; PMID: PMC9407512.
- Shriram, V., Khare, T., Bhagwat, R., Shukla R, Kumar V. (2018). Inhibiting Bacterial Drug Efflux Pumps via Phyto-Therapeutics to Combat Threatening Antimicrobial Resistance. *Front Microbiol*, 9, 2990. doi: 10.3389/fmicb.2018.02990. PMID: 30619113; PMID: PMC6295477.
- Tanaka, S. K., Steenbergen, J., Villano, S. (2016). Discovery, pharmacology, and clinical profile of omadacycline, a novel aminomethylcycline antibiotic. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 24(24), 6409–6419. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.07.029>
- Tang, H.J., Wang, J.H., Lai, C.C. (2020). Lefamulin vs moxifloxacin for community-acquired bacterial pneumonia. *Medicine*, 99(29), e21223. doi: 10.1097/MD.00000000000021223. PMID: 32702892; PMID: PMC7373590.
- Waglechner, N., Wright, G.D. (2017). Antibiotic resistance: It's bad, but why isn't it worse? *BMC Biol*, 15(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s12915-017-0423-1>
- WHO. (2016). *The burden of health care-associated infection worldwide*; [consultado 6 dic 2022]. <http://www.who.int/gpsc/country-work/burden-hcai/en/>.
- Williams, M. (2021). Plant synthetic biology for producing potent phyto-antimicrobials to combat antimicrobial resistance. *Biotechnology Advances*, 107729, ISSN 0734-9750. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2021.107729>.
- Wong, J.P., DiTullio, P., Parkinson, S. (2015). Bisphosphocins: novel antimicrobials for enhanced killing of drug-resistant and biofilm-forming bacteria. *Future Microbiol*, 10(11), 1751-8. doi: 10.2217/fmb.15.70. PMID: 26597426.
- Zhanel, G. G., Love, R., Adam, H., Golden, A., Zelenitsky, S., Schweizer, F., et al. (2015). Tedizolid: a novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant gram-positive pathogens. *Drugs*, 75(3), 253–270. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0352-7>
- Zhanel, G.G., Esquivel, J., Zelenitsky, S., Lawrence, C.K., Adam, H.J., Golden, A., et al. (2020). Lynch JP 3rd, Karlowky JA. Omadacycline: A Novel Oral and Intravenous Aminomethylcycline Antibiotic Agent. *Drugs*, 80(3), 285-313. doi: 10.1007/s40265-020-01257-4. PMID: 31970713.

No existe conflicto de intereses