

# Combatiendo la resistencia bacteriana: una revisión sobre las terapias alternas a los antibióticos convencionales

Jorge Cárdenas<sup>1</sup>, Oscar Castillo<sup>1</sup>, Cristina De Cámara<sup>1</sup>, Vera González<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Médico(a) Cirujano(a), Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela (UCV).

## RESUMEN

La salud pública mundial vive una amenaza constante: la emergencia de patógenos multirresistentes. El impacto de este desafío sobre la salud global implica altos costos en términos de morbilidad y gastos en la atención médica. La tasa de crecimiento de la resistencia bacteriana supera a la creación de nuevos antibióticos, lo cual ha dado como resultado la necesidad imperante del desarrollo de terapias alternas a los antibióticos convencionales, ya sean dirigidos al patógeno o al huésped. Es por ello que se realiza una revisión efectuando una búsqueda de opciones, tales como: anticuerpos, probióticos, vacunas, bacteriófagos y péptidos antimicrobianos (PAM); las cuales, en su mayoría, son utilizadas de manera preventiva o adyuvante, mientras que otras siguen aún en investigación; por ende, los antibióticos convencionales aún son necesarios. No es objetivo de esta revisión promover la sustitución de los antibacterianos, sino resaltar un posible balance entre el uso de estos y las nuevas terapias alternas. Los probióticos, anticuerpos, vacunas y ciertos PAM han ofrecido demostrado beneficio como complemento a los antibióticos. Otras opciones (péptidos antibiofilm o inhibidores de las bombas de flujo) no tienen productos disponibles en el mercado y siguen aún en fases de investigación. El desarrollo exitoso de estos métodos terapéuticos y profilácticos supone un alto gasto para el sistema de salud, pero representa una inversión necesaria, en dinero y tiempo, con el objetivo de emprender y mantener la lucha contra la resistencia microbiana.

**Palabras clave:** Antibacterianos, anticuerpos, probióticos, vacunas.

## SUMMARY

Public health faces an ongoing threat: the emergence of multiresistant pathogens. The burden of this challenge upon public health implies high costs in terms of morbidity and expenses in the medical attention. Bacterial resistance's growing rate overcomes the creation of new antibiotics, which results in the need of development of alternative therapies to conventional antimicrobial agents, either directed to the pathogen or to the host. Thus, a systematic review of the literature was performed through a search of the following, including but not limited to: antibodies, probiotics, vaccines, bacteriophages and antimicrobial peptides (AMP). Most of them are used for prophylactic or adjuvant purposes, whilst others still remain subject to research. Hence, conventional antibiotics are still needed. It is not the purpose of this review to promote the substitutions of antibacterial drugs, but to highlight a possible balance between these and the new alternative therapies. Probiotics, antibodies, vaccines and certain AMP have demonstrated benefit as a complement to conventional antibiotics. Other options (antibiofilm peptides, and efflux pump inhibitors) do not have any products available in the market and remain in research. The successful development of these therapeutic and prophylactic methods implies high costs to the health system, but represents a necessary investment, both in time and money, with the aim to undertake and maintain the fight against microbial resistance.

**Key words:** Antibacterial agents, antibodies, probiotics, vaccines

## INTRODUCCIÓN

Alexander Fleming marcó un punto de inflexión en la medicina con el descubrimiento de la penicilina en la década de 1920 <sup>(1)</sup>, dando paso a una época en que las infecciones bacterianas más comunes, como las neumonías o las infecciones urinarias, dejarían de ser una amenaza para la vida. A raíz de esto, hubo un aumento exponencial en la tasa de descubrimiento de nuevos antibióticos <sup>(2)</sup>, donde

### Autor de correspondencia:

Jorge Cárdenas  
Facultad de Medicina  
Universidad Central de Venezuela  
Av. Los Ilustres, Ciudad Universitaria, Los Chaguaramos,  
1051  
Caracas, Venezuela  
Email: jlcardenas1911@gmail.com  
Teléfono: 0414-0263980

pese a la alta comercialización de los mismos, las bacterias aún no habían estado expuestas a estas drogas y la resistencia bacteriana, a pesar de ser reconocida, no parecía ser una preocupación global<sup>(3)</sup>. Prontamente, el advenimiento de cepas resistentes a los antibióticos superó al desarrollo de nuevos fármacos, dando inicio a la era de resistencia a los antibióticos<sup>(4)</sup>.

La resistencia bacteriana es un proceso complejo de adaptación de todos los microorganismos, en donde se desarrollan mecanismos de protección contra agentes potencialmente nocivos y es capaz de ser transmitida a otros patógenos a través de dos patrones fundamentales<sup>(2)</sup>. La transmisión horizontal, en donde el traspaso de genes de resistencia ocurre de una bacteria a otra por plásmidos; y vertical, en donde los genes son adoptados por generaciones sucesivas. Este último, menos frecuente, supone un mayor riesgo porque las bacterias pueden exhibir genes de resistencia aún en ausencia de exposición a antimicrobianos<sup>(5)</sup>.

La aparición de estos genes está influenciada por el mal uso y abuso de antibióticos<sup>(5)</sup>, sumado a los patrones de resistencia intrínseca de las bacterias<sup>(6)</sup>. La administración de estas drogas en concentraciones sub-terapéuticas promueve la aparición de cepas resistentes<sup>(7)</sup>, así como ocurre en animales de granja, quienes se han convertido en el reservorio de bacterias multirresistentes. Estas pueden infectar humanos a través del consumo de alimentos derivados de ellos<sup>(1,5)</sup> o transmitir horizontalmente genes de resistencia a bacterias albergadas en la flora intestinal humana<sup>(7)</sup>.

Actualmente el problema es más complejo, ya que el desarrollo de nuevos antibióticos ha descendido estrepitosamente desde la década de 1980, a pesar de iniciativas internacionales encargadas de promover la aparición de nuevos antimicrobianos<sup>(8)</sup>. Existen impedimentos comerciales y científicos en el desarrollo de nuevos antibióticos. La industria farmacéutica ha desviado su interés hacia drogas de uso crónico, ya que el desarrollo de antimicrobianos supone un alto costo<sup>(5)</sup> y poseen un tiempo de mercado inestable debido al desarrollo de resistencia en las bacterias<sup>(4)</sup>. En este contexto, al que se suma el descenso en el descubrimiento de nuevos antibacterianos, han surgido terapias alternativas para el tratamiento de las infecciones bacterianas.

Czaplewski y col. definen a estas alternativas como compuestos distintos a los antibióticos convencionales, que van dirigidos a la bacteria o al huésped y tienen un fin terapéutico<sup>(9)</sup>. Muchas de estas terapias siguen aún en investigación,

otras son de uso preventivo, motivo por el cual los antibióticos convencionales aún son necesitados. No es objetivo de esta revisión promover la sustitución de los antibióticos, sino complementar el uso de éstos con las nuevas terapias alternas. No obstante, el desarrollo de estas terapias supone una alta inversión para el sistema de salud en términos de dinero y tiempo.

No es objetivo de esta revisión promover la sustitución de los antibióticos, sino resaltar el balance que podría existir entre las terapias alternas y convencionales. En esta revisión se plantean las alternativas con mayor accesibilidad, impacto médico y desarrollo en investigación. Se considera pertinente analizar los avances médicos sobre diferentes opciones terapéuticas no convencionales para lograr el control de infecciones bacterianas, con el fin de combatir la resistencia microbiana a los antibióticos.

## DESARROLLO

### Péptidos antimicrobianos (PAM)

Es una amplia familia de péptidos con actividad antimicrobiana producidos por diversos organismos, desde bacterias hasta vertebrados<sup>(1)</sup>, por lo que tienen diferente estructura química y funcionalidad<sup>(10)</sup>. Muchos de ellos son producidos también por células pertenecientes a la inmunidad innata del humano, confiriéndole un efecto bactericida adicional contra bacterias Gram positivas y negativas<sup>(9)</sup>, tienen acción antineoplásica, sobre la regeneración de heridas y la activación del sistema inmune<sup>(11,12)</sup>.

Representan una gama de péptidos tan grande que se han creado extensas bases de datos para clasificarlos y simplificar la accesibilidad a la información<sup>(12,13)</sup>. La complejidad de los PAM se refleja también en sus múltiples blancos de acción<sup>(14)</sup>, ya que los mismos inducen la bacteriolisis a través de una interacción eléctrica del péptido, cargado positivamente, con la pared celular electro-negativa; con efectos adicionales sobre la inmunidad del huésped y el mantenimiento de la homeostasis intestinal. Estas características le confieren baja aparición de resistencia, pero sin estar exenta de ella<sup>(14)</sup>.

Por su origen se clasifican en naturales y sintéticos, ambos con evidencia de actividad bactericida<sup>(14)</sup>, pero fundamentalmente son los últimos los que están actualmente en fabricación para el tratamiento de enfermedades infecciosas sistémicas y tópicas<sup>(11)</sup>. Mientras que según su mecanismo de acción se dividen en péptidos de defensa del huésped (PDH) y bacteriocinas<sup>(1)</sup>.

Los PDH son pequeños compuestos con actividad dual. Una bactericida formadora de

poros en la membrana celular y otra con efecto a nivel de la inmunidad innata del huésped, suprimiendo la producción de citoquinas pro-inflamatorias, modulando las células dendríticas y promoviendo la cicatrización de heridas <sup>(1)</sup>. En contraste, se encuentran las bacteriocinas que son un grupo heterogéneo de péptidos producidos principalmente por bacterias ácido-lácticas <sup>(1)</sup>. Resultan ser letales hacia bacterias patógenas distintas a la cepa productora <sup>(15)</sup>, sin embargo, la bacteria productora puede ser sensible a la acción de una bacteriocina de otro origen <sup>(16)</sup>. Su mecanismo de acción está dirigido únicamente hacia la membrana celular bacteriana, a través de la formación de canales o poros iónicos, inhibiendo la síntesis o promoviendo lisis de la pared celular y a nivel intracelular inhibe el ARN, ADN o síntesis proteica <sup>(1)</sup>. Además, tienen variable rango de acción, existen bacteriocinas de espectro estrecho potente (para patógenos específicos sin afectar la flora normal) y de amplio espectro, que inhiben una amplia gama de bacterias gram positivas <sup>(16)</sup>, para infecciones con etiología desconocida <sup>(17)</sup>.

En la actualidad, este grupo de péptidos se considera una alternativa terapéutica prometedora por su eficacia, seguridad e importante diversidad estructural y funcional que genera un bajo nivel de resistencia bacteriana <sup>(10)</sup>. Sin embargo, los PAM pueden ser susceptibles a la expulsión de los mismos a través de bombas de eflujo y a la degradación por proteasas <sup>(3)</sup> lo que podría influir sobre su biodisponibilidad; pero permite un efecto local en los objetivos bacterianos <sup>(18)</sup> sin formar compuestos secundarios con efectos tóxicos a la salud.

En comparación, las bacteriocinas ofrecen mayor beneficio frente a los PDH, ya que tienen un espectro variable, alta potencia en infecciones *in vivo* e *in vitro* <sup>(15)</sup>, menor riesgo de toxicidad porque se dirigen específicamente a células procariontas y un menor costo en producción <sup>(1)</sup>. Entre las limitaciones, principalmente de los PDH, se encuentran el alto costo en la fabricación de sus péptidos, porque no se usa el mismo método de las bacteriocinas <sup>(10)</sup> y el alto riesgo de citotoxicidad en células eucariotas <sup>(1)</sup>. Aún se desconocen a totalidad los patrones farmacocinéticos y farmacodinámicos de los PAM, dificultando su comercialización y difusión <sup>(3,14)</sup>.

El uso de estos péptidos en el entorno clínico es prometedor. Pueden usarse en combinación sinérgica con antibióticos. Su mecanismo de acción haría a las bacterias más vulnerables, y sus propiedades inmunomoduladoras ayudarían a disminuir la respuesta inflamatoria o neutralizar las endotoxinas, tal como describe Zhang y

col. en el uso de PAM para el tratamiento de ratones con fibrosis quística <sup>(19)</sup>. Entre los PAM, resaltan aquellos que alcanzaron el mercado como la bacteriocina Nisina, un conservante de alimentos y la Lacticin-3147 como profiláctico de uso veterinario <sup>(1)</sup>. Por lo tanto, se requiere mayor investigación para permitir mayor accesibilidad médica de estos compuestos.

### Compuestos antibiofilms e Inhibidores del sistema Quorum Sensing

Los biofilms son agrupaciones bacterianas que crecen en una matriz de exopolisacáridos dispuestas sobre superficies que proveen un microambiente de nutrientes y favorecen la expresión de factores de virulencia y mecanismos de defensa complejos <sup>(2,3,20)</sup>. Es la disposición más frecuente en bacterias <sup>(3)</sup> y están implicados hasta en un 80 % <sup>(4)</sup> de todas las infecciones clínicas. Apesar de esto, aún no están disponibles compuestos que ataquen directamente el biofilm <sup>(21)</sup>, ya que los antibióticos convencionales disponibles son para el tratamiento de células aisladas o planctónicas <sup>(22)</sup>.

La génesis del biofilm no está completamente comprendida, sin embargo se reconocen múltiples etapas que suponen blancos terapéuticos para actuar directamente sobre el biofilm <sup>(21)</sup>. Entre ellos está un mecanismo regulatorio de la densidad bacteriana en el biofilm es el llamado sistema de *quorum sensing* (QS), en donde pequeñas moléculas señal dispuestas en el medio extracelular comunican la densidad existente a la bacteria, lo que activa la expresión de genes autorregulatorios encargados de factores de virulencia, formación de esporas y biofilm <sup>(23,24)</sup>.

Los inhibidores del sistema QS son más bien atenuadores de la virulencia bacteriana <sup>(23)</sup>. Mientras que los péptidos antibiofilm (PAB) inhiben la aparición de la película y/o favorecen su dispersión, una vez ya formada <sup>(25)</sup>. Otros compuestos han demostrado tener acción antibiofilm tales como anticuerpos y bacteriófagos <sup>(26)</sup>.

El blanco de inhibición del sistema QS difiere entre bacterias. La acilhomoserinalactona (AHL) es fundamentalmente para gram negativos <sup>(27)</sup>, mientras que diversos péptidos constituyen las moléculas señal más importantes en gram positivos. El verdadero beneficio en la práctica clínica de los inhibidores del sistema QS todavía es controversial <sup>(28)</sup>.

Con respecto a los PAB, su ventaja fundamental es el amplio espectro de acción que poseen, sumado al sinergismo que presentan con los antibióticos convencionales <sup>(22,29,30)</sup>. Existe evidencia *in vitro* que ciertos péptidos antibiofilm

aumentan la susceptibilidad de cepas productoras de carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae* a los betalactámicos<sup>(31)</sup>. Incluso se han propuesto como profilaxis en la aparición de biofilm en material médico<sup>(21,32)</sup>. El desconocimiento de patrones farmacocinéticos de los PAB e impedimentos económicos para su producción, han dificultado que estos compuestos se proyecten al mundo clínico. El sinergismo con los antibióticos es uno de los aspectos más prometedores con los PAB, ya que implica una reducción futura en el uso de antibióticos. Infecciones graves, muchas con biofilms implicados, suponen el uso de más de un antibiótico. La dispersión de las bacterias podría reducir el uso de estos fármacos, disminuyendo así la resistencia microbiana.

### Inhibidores de las bombas de eflujo (IBE)

Entre los mecanismos de defensa bacteriano, más destacado entre las gram negativas, se encuentran las bombas de eflujo, encargadas de transportar activamente diversas moléculas al medio extracelular, entre ellas los antibióticos<sup>(33)</sup>. La inhibición de estos mecanismos de defensa promete nuevas oportunidades como tratamiento adyuvante a la antibióticoterapia convencional.

Se plantean múltiples blancos terapéuticos con el fin de inactivar las bombas de eflujo<sup>(34)</sup>, lo cual confiere un amplio campo de investigación, incluso en el uso sobre células eucariotas para el tratamiento de infecciones intracelulares<sup>(35)</sup>. La utilización combinada de antibióticos con IBE parece reducir la invasividad de *Pseudomonas aeruginosa* y reducir la concentración inhibitoria mínima (CIM) para la ciprofloxacina, a través del aumento en la concentración intracelular del fármaco<sup>(36)</sup>. También existe evidencia que el uso de IBE mejora la susceptibilidad farmacológica del *Mycobacterium tuberculosis* a la bedaquilina<sup>(37)</sup>, al igual que disminuye la CIM para la ofloxacina en cepas resistentes, pero sin efectos en cepas sensibles<sup>(38)</sup>. Incluso se ha demostrado la reversibilidad de la resistencia del *M. tuberculosis* a la rifampicina, isoniazida, estreptomina y ofloxacina en presencia de IBE. Basado en la premisa que las bombas de eflujo contribuyen con la persistencia del biofilm, se ha descrito inactivación del mismo en cepas de *Enterococcus faecalis* mediante el uso de IBE<sup>(39)</sup>.

Como desventaja, se describe que la exposición repetida de ciertos IBE puede inducir la sobreexpresión de bombas de eflujo, comprobado en cepas de *S. pneumoniae*. También se reseña la toxicidad de ciertos IBE en células eucariotas<sup>(35)</sup>, lo que despierta dudas sobre los efectos adversos de estos compuestos sobre el cuerpo

humano. Estas características contribuyen a que no haya IBE aprobados actualmente en ensayos clínicos<sup>(33)</sup>. A pesar de tener mucho campo de investigación que abarcar, es claro que los IBE tienen expectativas prometedoras.

### Bacteriófagos y endolisinas

Los bacteriófagos son virus, en su mayoría de ADN, que parasitan y se replican en bacterias. Los más usados con fines terapéuticos son aquellos que cumplen ciclo lítico, cuya replicación finaliza con disrupción de la integridad de la célula y liberación deviriones<sup>(20)</sup>. Su descubrimiento a principios del siglo XX<sup>(40)</sup>, fue opacado por la aparición de los antibióticos<sup>(41,42)</sup>. La investigación en el tema se ha retomado gracias a la creciente aparición de cepas multirresistentes, no solo como alternativa a la antibióticoterapia convencional, sino con fines de diagnóstico microbiológico y desarrollo de vacunas<sup>(42,43)</sup>.

Los bacteriófagos no son sólo especie-específica, sino que actúan sobre un limitado número de cepas. Esta propiedad le confiere pocos efectos adversos para el humano<sup>(40,44)</sup> y el ambiente, por ende es de predilección administrarlos en forma de "cocktail", para ampliar su espectro, ya que esto implica diagnosticar específicamente la cepa infectante<sup>(45)</sup>. Adicionalmente, está reportado un sinergismo entre los antibióticos y los fagos<sup>(41)</sup>. Desafortunadamente hay pocos ensayos clínicos que comprueben la eficacia en humanos, a pesar que evidencia *in vitro* sugiere que son una buena alternativa. La *Food and Drugs Administration* (FDA) ha aprobado el uso de preparaciones comerciales de fagos como profilaxis de contaminación bacteriana en el industria agropecuaria<sup>(46)</sup>. Asimismo, está planteado como tratamiento en fase I, de úlceras venosas sobreinfectadas con *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* spp y *Escherichia coli*<sup>(42)</sup>. Otros usos preventivos han sido descritos contra ciertos serovares de *Salmonella*, *E. coli* O157:H7 y *Campylobacter* spp<sup>(1,3)</sup> y para evitar la aparición de *Cronobacter sakazakii* en fórmulas lácteas<sup>(47)</sup>. Ha ofrecido buenos resultados contra cepas de *S. aureus* metilino-resistente (SAMR), con pocos efectos adversos en cultivos fibroblásticos<sup>(48)</sup>.

A pesar de todo, el uso de bacteriófagos es aún controversial. Todavía se desconocen sus patrones farmacocinéticos y se cree que los virus pueden ser eliminados por el sistema inmunológico antes de alcanzar la célula blanco. Está aún por determinar si la lisis bacteriana pueda generar efectos secundarios dañinos al hospedador, como consecuencia de la liberación de lipopolisacárido (LPS). Además, se describe que no solo las

bacterias adquieren mecanismos de resistencia contra los fagos, sino que los mismos virus, sobre todo aquellos con ciclos lisogénicos, pueden transmitir factores de virulencia a las bacterias, a través de intercambio de ADN<sup>(3)</sup>.

Una alternativa a la terapia con fagos, es el uso de enzimas derivadas de ellos llamadas endolisinas, generadas al final del ciclo lítico del virus, encargadas de degradar la pared celular. Las más difundidas, son las hidrolasas de peptidoglicano codificadas por fagos, fundamentalmente estudiadas para el tratamiento de gram positivos por la conformación estructural de su pared<sup>(45)</sup>. Otras lisinas, incluso con acción contra el LPS, parecen tener resultados mixtos en cepas de *E. coli*<sup>(9)</sup>. Comparativamente con los fagos, las lisinas tienen menos aparición de resistencia<sup>(3)</sup>.

Chopra y col. demostraron resolución del 100 % de quemaduras sobreinfectadas con cepas de SAMR en ratones tratados con lisinas y minociclina<sup>(49)</sup>. Jun y col. reportaron un estudio en fase I de investigación que demostró pocos efectos adversos para el tratamiento de cepas resistentes de *S. Aureus*<sup>(50)</sup>. Está reportado el sinergismo de endolisinas con antibiótico, descrito por Wangy col., quienes alegan que el tratamiento de cepas de *Clostridium difficile* en ratones con terapia combinada con la enzima PlyCD1-174 y vancomicina en dosis subterapéuticas potencia la acción bactericida<sup>(51)</sup>. A pesar de todo, faltan aún estudios clínicos que sustenten su validez<sup>(3)</sup>.

### Probióticos, prebióticos y simbióticos

La integridad de la flora habitual de microorganismos en la superficie de los epitelios es determinante para preservar la función de los mismos. Más de 400 especies de bacterias<sup>(52)</sup> han sido identificadas en el epitelio intestinal, la mayoría no patógenas. Diversos compuestos, como los probióticos, prebióticos y simbióticos, han sido identificados y actúan directamente sobre el ecosistema bacteriano presente en los epitelios, buscando preservar su función y aportar beneficios para el hospedador.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) describe a los probióticos como microorganismos vivos, que cuando se consumen en cantidades adecuadas aportan un beneficio para el hospedador<sup>(53)</sup>. Recientemente han adquirido un interés especial, ya que el consumo de bacterias no patógenas ha demostrado ser de gran utilidad, a expensas de pocos efectos adversos en inmunocompetentes<sup>(3,54)</sup>. Los probióticos compiten por nutrientes con la microbiota intestinal, evitando la colonización de bacterias patógenas

y estimulan la respuesta inmune al incrementar la población de macrófagos y la producción de citoquinas<sup>(1,3,55)</sup>. Además, producen agentes antimicrobianos (bacteriocinas, ácido propiónico, entre otros) que actúan sobre bacterias patógenas.

Están indicadas en diarreas bacterianas, en el síndrome de intestino irritable y en la erradicación de *Helicobacter pylori*. Recientemente se ha extendido su uso para el tratamiento de alergias, infecciones urogenitales y dentro de la práctica quirúrgica<sup>(54)</sup>. No se reconoce el uso de probióticos como tratamiento estándar de ninguno de estos casos, sino más bien, se administran de forma profiláctica o complementaria. La administración de *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Streptococcus*, *Sacharomyces*, entre otros previene la infección por *Clostridium* spp tras la antibióticoterapia<sup>(1)</sup>, lo que supone un ahorro futuro en el uso de antibióticos. Todavía es necesario determinar si el costo de la administración profiláctica de probióticos a los pacientes con alto riesgo de desarrollar colitis pseudomembranosa, supera al costo de inversión en antibióticos para el tratamiento de la enfermedad en sí. Adicionalmente queda interrogado si las bacterias puedan inducir resistencia en aquellas de la microflora intestinal<sup>(52)</sup>. No cabe duda que los probióticos son un tema abierto para investigación futura, no sólo para determinar las indicaciones formales para su uso, sino para concebir políticas de regulación en su producción y distribución que actualmente parecen estar poco definidas<sup>(54,55)</sup>.

En el caso de los prebióticos, son alimentos no digeribles por el hospedador que poseen beneficios gracias a su metabolismo selecto en el tracto gastrointestinal<sup>(3)</sup> y se encuentran principalmente en vegetales<sup>(56)</sup>. Ellos optimizan la función colónica, promueven la proliferación de bacterias intestinales y poseen efectos inmunomoduladores<sup>(3,56)</sup>. Han sido propuestos como alternativas a los antibióticos en pollos de granja<sup>(57)</sup>, en donde favorecen el aumento de peso de estos animales. Murarolli y col. sugieren que mejora la respuesta humoral contra el virus Newcastle<sup>(57)</sup> en los pollos tratados con prebióticos.

Finalmente, los simbióticos son compuestos que contienen tanto pre- como probióticos. Hay pocas alternativas disponibles en medicina, pero Murarolli y col. reportan que son sustitutos confiables a los antibióticos en pollos de granja<sup>(57)</sup>. Se ha descrito que disminuyen la morbimortalidad en cerdos tratados con ellos, lo cual previene el uso innecesario de antibióticos en los animales<sup>(3)</sup>. No obstante, todavía hacen falta más estudios concluyentes en este tema.

### **Anticuerpos**

La respuesta inmune humoral es una parte importante de la defensa del hospedador contra el patógeno. Adicional a los beneficios descubiertos en el tratamiento de las neoplasias y las enfermedades inmunomediadas, los anticuerpos se han perfilado como agentes prometedores para la prevención y cura de enfermedades bacterianas. Intervienen en el reconocimiento de antígenos específicos, opsonización y neutralización de toxinas derivadas de las bacterias y a expensas de baja toxicidad para el individuo <sup>(58)</sup>.

Previo a la introducción de los antibióticos, la terapia sérica era el tratamiento estándar de enfermedades como la neumonía neumocócica, el tétanos y la fiebre escarlatina. No obstante, resultó opacada por la aparición de los antimicrobianos convencionales <sup>(59)</sup>.

La terapia con inmunidad pasiva ha variado con el tiempo, gracias a modificaciones en sus patrones farmacocinéticos y métodos de manufactura, que han generado diversas formas de administrar anticuerpos. En el caso de las enfermedades bacterianas, se usan la inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) y el suero hiperinmune (SH), que se distinguen porque el último no se enriquece por anticuerpos específicos contra ningún patógeno en particular <sup>(60)</sup>. Ambos se encuentran estandarizados para el tratamiento y profilaxis en casos de botulismo, difteria y tétanos <sup>(61)</sup>, a pesar de algunos tener accesibilidad escasa <sup>(62)</sup>. También se ha extendido su uso a pacientes con shock séptico <sup>(63-65)</sup>, en donde indica haber disminución de la mortalidad general en aquellos pacientes tratados con IgIV policlonales <sup>(66,67)</sup>.

A pesar de ello, los sueros policlonales ofrecen numerosas desventajas debido a dificultades en su estandarización, oferta, inmunogenicidad y seguridad para el paciente <sup>(68,69)</sup>, lo que ha motivado a producir anticuerpos monoclonales (mAb, por sus siglas en inglés) específicos para el agente infeccioso o para productos derivados de él.

Actualmente hay 2 mAb licenciados para infecciones bacterianas, el raxibacumab y obiltoximab, para profilaxis y tratamiento del ántrax. Sin embargo, múltiples mAb están aún en investigación para el control de *C. difficile*, *C. botulinum*, *S. epidermidis* y MRSA <sup>(68)</sup>. En el caso de *C. difficile*, se han desarrollado múltiples mAb, unos con buenos resultados con acción específica contra la toxina B (TcdB) <sup>(70)</sup>, mientras que otros neutralizan ambas toxinas (TcdA y TcdB) <sup>(69)</sup>, demostrando que un solo anticuerpo puede actuar sobre varios epítomos. Los mAb también proveen otros beneficios sobre los antibióticos convencionales, ya que la frecuencia de dosis

es más espaciada y aumenta la adherencia al tratamiento <sup>(69)</sup>. Aunque aún es incierto si las bacterias pueden volverse resistentes a la terapia biológica <sup>(68)</sup>.

Los anticuerpos destacan por ser de las terapias alternas más prometedoras, a pesar de su alto costo <sup>(68)</sup>, no solo por estar disponibles actualmente sino por los resultados prometedores que poseen. La cantidad de anticuerpos terapéuticos en vías de propagación contra enfermedades infecciosas está aumentando y pronto se apreciarán los efectos de esta terapia en la población.

### **Inmunomoduladores**

La terapia antimicrobiana exitosa frente a los patógenos depende de una respuesta inmune apropiada. Es por esto que se ha propuesto su estimulación como terapia coadyuvante a la antibióticoterapia. Los estudios hasta la fecha se han enfocado principalmente en el uso de fenilbutirato de sodio (FBS) y vitamina D como herramientas para la inducción de péptidos antimicrobianos <sup>(71)</sup>. El FBS es una prodroga que ejerce su efecto una vez metabolizada a fenilacetato, que actúa incrementando la acetilación de las histonas y activando la vía de las MAP quinasas. Fue introducido originalmente a principios de la década de 1990 y posteriormente aprobado por la FDA en 1996 como canalizador de una vía alternativa de la excreción del nitrógeno y amonio en pacientes con desórdenes en el ciclo de la urea, así como en neonatos con deficiencia enzimática congénita <sup>(71)</sup>. Su posible uso como terapia alternativa a los antibióticos tradicionales radica en su habilidad de inducir la expresión de PAM. Aunque la administración oral de estos péptidos aún es objeto de estudio, y está limitada a su uso tópico, la inducción indirecta mediante moléculas como el FBS podría ser una herramienta como terapia alternativa. Steinmann y col. demostraron que el FBS induce de forma dosis-dependiente la expresión de catelicidinas en 4 líneas celulares diferentes, y que además, su combinación con la 1,25-dihidroxitamina D3 (calcitriol) tiene la capacidad de inducir su expresión génica a nivel de ARNm <sup>(71)</sup>. Mediante la combinación de la inducción de PAM y los mecanismos de inmunidad innata, la administración de fenilbutirato podría constituir un mecanismo de prevención de infecciones así como coadyuvante para tratamiento con terapias convencionales.

Se han llevado a cabo diferentes estudios específicos para tratar de identificar los efectos del FBS en células y organismos infectados con diferentes bacterias. Coussens y col.

demonstraron que igualmente de forma dosis-dependiente, el FBS en combinación con calcitriol es capaz de aumentar la expresión de péptido antimicrobiano catelicidina (CAMP) en la membrana de los macrófagos en la infección por *M. tuberculosis*, restringiendo su crecimiento *in vitro* y posiblemente funcionando como adyuvante en la fase intensiva del tratamiento anti-TB <sup>(72)</sup>. Jellbauer y col. demostraron que en presencia de *Salmonella* entérica serovartyp $\phi$  el FBS induce la proliferación de lactobacilos intestinales y flora bacteriana así como la producción de IL-17 en las células intestinales. Además se demostró que este compuesto produce una disminución en la invasión celular por parte de la *Salmonella* y en la producción de interleucinas proinflamatorias como la IL-23 por parte de las células macrofágicas, contribuyendo a una mejor resolución de la infección <sup>(73)</sup>. Adicionalmente, Sarker y col. sugieren mediante un estudio *in vitro*, que el FBS podría ser considerado como posible tratamiento de la shigellosis humana, al producir una inducción de la expresión de la catelicidina CAP-18 tanto en las células epiteliales de recto y colon, como en el epitelio respiratorio en pulmón y tráquea, pudiendo ser de importancia farmacológica para curar la disentería y además prevenir la infección respiratoria baja secundaria a esta <sup>(74)</sup>.

Podemos evidenciar mediante varios casos que aún está en proceso de investigación el uso del FBS bien sea como tratamiento complementario con los antibióticos convencionales o como terapia alternativa por sí sola.

### Vacunas

Las vacunas resaltan por su importante papel en la prevención de la resistencia bacteriana. El uso de inmunizaciones en humanos y animales de granja contra bacterias, previene infecciones futuras que suponen un ahorro en el uso de antibióticos, reduciendo la oportunidad de los microorganismos de adquirir resistencia. Incluso las inmunizaciones para virus, reducen la incidencia de cepas bacterianas resistentes, ya que múltiples infecciones virales son tratadas inadecuadamente con antibióticos. Todavía no hay vacunas licenciadas para el tratamiento de infecciones hospitalarias severas causadas por *C. difficile*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterococcus faecium*; sin embargo, la idea de evitar el uso de múltiples antibióticos para el tratamiento de estas infecciones, implicaría un gran avance en salud pública <sup>(75)</sup>.

## CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

Las enfermedades infecciosas fueron la principal causa de mortalidad antes de la aparición de los antibióticos. Sin embargo, el advenimiento de nuevas cepas resistentes, algunas inclusive a antibióticos de último recurso, genera la preocupación de si las enfermedades infecciosas volverán a ser la causa primordial de muerte a nivel global.

La búsqueda de compuestos para reducir la incidencia de infecciones, potenciar la acción farmacológica de los antibióticos y aumentar la susceptibilidad bacteriana, es imperante. Las vacunas y probióticos han demostrado ser buenos agentes profilácticos, que disminuyen la incidencia de infecciones, implicando un ahorro futuro en el uso de antibióticos. Pocos PAM han sido aprobados por la FDA, algunos solo para uso veterinario. La inmunoterapia parece ofrecer buenos resultados, pero aún con inquietudes a confirmar. La inmunoterapia, los PAB, inhibidores del sistema QS, IBE y bacteriófagos son agentes con gran promesa a futuro, que aún se encuentran en investigación y ninguno se encuentra disponible en el mercado.

Por los momentos, se debe evitar la prescripción innecesaria de antibióticos y limitar su venta sin prescripción médica a nivel legislativo. La población debe estar concientizada y evitar la automedicación con antibióticos. De igual forma, es menester promover la investigación acerca de terapias alternas a la antibióticoterapia convencional.

Este trabajo enfatiza la promoción de esfuerzos a favor de evitar la resistencia microbiana. El crecimiento en el número de infecciones causadas por bacterias multirresistentes supera a la aparición de nuevos antibióticos, lo cual apunta hacia un futuro estremecedor. El desarrollo exitoso de estos métodos terapéuticos y profilácticos supone un alto gasto para el sistema de salud, pero representa una inversión necesaria, en dinero y tiempo, con el fin de emprender y mantener la lucha contra la resistencia bacteriana.

## REFERENCIAS

1. van der Helm A. An overview of alternatives for conventional antibiotics [Master Tesis] Utrecht University Repository; 2014.
2. Dantas G, Sommer MO. How to fight back against antibiotic resistance. *AmSci*. 2014;102:42-51.
3. Cheng G, Hao H, Xie S, Wang X, Dai M, Huang L, Yuan Z. Antibiotic alternatives: The substitution of antibiotics in animal husbandry? *Front Microbiol*. 2014;5:1-15.
4. Rello J, Bunsow E, Perez A. What if there were no new antibiotics? A look at alternatives. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(12):1547-1555.

5. Stanton TB. A call for antibiotic alternatives research. *Trends Microbiol.* 2013;21(3):111-113.
6. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74(3):417-433.
7. Cogliani C, Goossens H, Greko C. Restricting antimicrobial use in food animals: Lessons from Europe. *Microbe.* 2011;6(6):274-279.
8. Infectious Disease Society of America: The 10 x '20 initiative: Pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis.* 2010;50(8):1081-1083.
9. Czaplewski L, Bax R, Clokie M, Dawson M, Fairhead H, Fischetti VA, et al. Alternatives to antibiotics—a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(2):239-251.
10. Parisien A, Allain B, Zhang J, Mandeville R, Lan C. Novel alternatives to antibiotics: bacteriophages, bacterial cell wall hydrolases, and antimicrobial peptides. *J Appl Microbiol.* 2008;104(1):1-13.
11. Gordon YJ, Romanowski E, McDermott AM. A review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential as anti-infective drugs. *Curr Eye Res.* 2005;30(7):505-515.
12. Wang G. Improved methods for classification, prediction and design of antimicrobial peptides. *Methods Mol Biol.* 2015;1268:43-46.
13. Lee H, Lee C, Yang J, Lai J, Chang K. A large-scale structural classification of antimicrobial peptides. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1-6.
14. Wang S, Zeng X, Yang Q, Qiao S. Antimicrobial peptides as potential alternatives to antibiotics in food animal industry. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6):603.
15. Joerger RD. Alternatives to antibiotics: Bacteriocins, antimicrobial peptides and bacteriophages. *Poult Sci.* 2003;82(4):640-647.
16. Moneoy M, Castro T, Fernández F, Mayorga L. Revisión bibliográfica: Bacteriocinas producidas por bacterias probióticas. *ContactoS.* 2009;73:63-72.
17. Arabestani M, Masoud S, Yousef M. Bacteriocins as the alternatives to antibiotics. *Avicenna J Clin Microb Infec.* 2014;1(2):e21086.
18. Allen HK, Trachsel J, Looft T, Casey TA. Findings alternatives to antibiotics. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1323:91-100.
19. Zhang L, Parente J, Harris SM, Woods DE, Hancock RE, Falla TJ. Antimicrobial peptide therapeutics for cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(7):2921-2927.
20. Willey J, Sherwood L, Woolverton C, Prescott L, Harley J, Klein D. Prescott, Harley y Klein: *Microbiología*. 5ta edición. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 2002.
21. Pletzer D, Hancock RE. Antibiofilm peptides: Potential as broad-spectrum agents. *J Bacteriol.* 2016;198(19):2572-2578.
22. de la Fuente-Núñez C, Hancock R. Using anti-biofilm peptides to treat antibiotic-resistant bacterial infections. *Postdoc J.* 2015;3(2):1-8.
23. Bhardwaj AK, Vinothkumar K, Rajpara N. Bacterial quorum sensing inhibitors: Attractive alternatives for control of infectious pathogens showing multiple drug resistance. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2013;8(1):68-83.
24. Brackman G, Coenye T. Quorum sensing inhibitors as anti-biofilm agents. *Curr Pharm Des.* 2015;21(1):5-11.
25. Fruci M, Poole K. Bacterial stress response as determinants of antimicrobial resistance. En: De Bruijn FJ, editor. *Stress and environmental regulation of gene expression and adaptation in bacteria*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2016.p.115-136.
26. de la Fuente-Núñez C, Korolik V, Bains M, Nguyen U, Breidenstein E, Horsman S, Lewenza S, Burrows L, Hancock RE. Inhibition of bacterial biofilm formation and swarming motility by a small synthetic cationic peptide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(5):2696-2704.
27. Hentzer M, Givskov M. Pharmacological inhibition of quorum sensing for the treatment of chronic bacterial infections. *J Clin Invest.* 2003;112(9):1300-1307.
28. Opal S. Non-antibiotic treatments for bacterial diseases in an era of progressive antibiotic resistance. *Crit Care.* 2016;20(1):397.
29. de la Fuente-Núñez C, Cardoso M, de Souza Cândido E, Franco O, Hancock R. Synthetic antibiofilm peptides. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1858(5):1061-1069.
30. Pletzer D, Coleman S, Hancock R. Anti-biofilm peptides as a new weapon in antimicrobial warfare. *Curr Opin Microbiol.* 2016;33:35-40.
31. Ribeiro SM, de la Fuente-Núñez C, Baquir B, Faria-Junior C, Franco OL, Hancock RE. Antibiofilm peptides increase the susceptibility of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(7):3906-3912.
32. Park S, Park Y, Hahm K. The role of antimicrobial peptides in preventing multidrug-resistant bacterial infections and biofilm formation. *Int J Mol Sci.* 2011;12(9):5971-5992.
33. Opperman TJ, Nguyen ST. Recent advances toward a molecular mechanism of efflux pump inhibition. *Front Microbiol.* 2015;6:421.
34. Soto SM. Role of efflux pumps in the antibiotic resistance of bacteria embedded in a biofilm. *Virulence.* 2013;4(3):223-229.
35. Van Bambeke F, Pages JM, Lee VJ. Inhibitors of bacterial efflux pumps as adjuvants in antibiotic treatments and diagnostic tools for detection of resistance by efflux. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2006;1(2):157-175.
36. Askoura M, Mottawea W, Abujamel T, Taher I. Efflux pump inhibitors (EPis) as new antimicrobial agents against *Pseudomonas aeruginosa*. *Libyan J Med.* 2011;6(1):5870.
37. Pule CM, Sampson SL, Warren RM, Black PA, van Helden PD, Victor TC, et al. Efflux pump inhibitors: Targeting mycobacterial efflux systems to enhance TB therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(1):17-26.
38. Singh M, Jadaun GP, Ramdas, Srivastava K, Chauhan V, Mishra R, et al. Effect of efflux pump inhibitors on drug susceptibility of ofloxacin resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Indian J Med Res.* 2011;133(5):535-540.
39. Tegos GP, Haynes M, Strouse JJ, Khan MM, Bologa CG, Oprea TI, Sklar LA. Microbial efflux pump inhibition: Tactics and strategies. *Curr Pharm Des.* 2011;17(13):1291-1302.
40. Drulis-Kawa Z, Majkowska-Skrobek G, Maciejewska B. Bacteriophages and phage-derived proteins – application approaches. *Curr Med Chem.* 2015;22(14):1757-1773.
41. Viertel TM, Ritter K, Horz HP. Viruses versus bacteria - novel approaches to phage therapy as a tool against multidrug-resistant pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(9):2326-2336.
42. Criscuolo E, Spadini S, Lamanna J, Ferro M, Burioni R. Bacteriophages and their immunological applications against infectious threats. *J Immunol Res.* 2017;2017:1-13.



43. Domingo-Calap P, Georgel P, Bahram S. Back to the future: Bacteriophages as promising therapeutic tools. *HLA*. 2016;87(3):133-140.
44. Skaradzińska A, Śliwka P, Kuźmińska-Bajor M, Skaradziński G, Rzaşa A, Friese A, et al. The efficacy of isolated bacteriophages from pig farms against ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* from pig and turkey farms. *Front Microbiol*. 2017;8:530.
45. Roach DR, Donovan DM. Antimicrobial bacteriophage-derived proteins and therapeutic applications. *Bacteriophage*. 2015;5(3):e1062590.
46. O'Flaherty S, Ross RP, Coffey A. Bacteriophage and their lysins for elimination of infectious bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. 2009;33(4):801-819.
47. Endersen L, Buttmer C, Nevin E, Coffey A, Neve H, Oliveira H, et al. Investigating the biocontrol and anti-biofilm potential of a three phage cocktail against *Cronobactersakazakii* in different brands of infant formula. *Int J Food Microbiol*. 2017;253:1-11.
48. Sahin F, Karasartova D, Ozsan TM, Gerçeker D, Kiyan M. Identification of a novel lytic bacteriophage obtained from clinical MRSA isolates and evaluation of its antibacterial activity. *Mikrobiyol Bul*. 2013;47(1):27-34.
49. Chopra S, Harjai K, Chhibber S. Potential of combination therapy of endolysin MR-10 and minocycline in treating MRSA induced systemic and localized burn wound infections in mice. *Int J Med Microbiol*. 2016;306(8):707-716.
50. Jun SY, Jang IJ, Yoon S, Jang K, Yu KS, Cho JY, et al. Pharmacokinetics and tolerance of the phage endolysin-based candidate drug SAL200 after a single intravenous administration among healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(6):e02629-16.
51. Wang Q, Euler C, Delaune A, Fischetti VA. Using a novel lysin to help control *Clostridium difficile* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(12):7447-7457.
52. Gorbach SL. *Microbiology of the Gastrointestinal Tract*. En: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edición. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 95.
53. Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. London Ontario, Canada. Joint FAO/WHO working group; 2002.
54. Collier PJ, van Wyk J, Haddadin RN, Saleh S. Probiotics versus antibiotics: Is this the only option?. *Int Arab J Antimicrob Agents*. 2014;4(1:5):1-7.
55. FAO. Antibiotic growth-promoters in food animals. Available from: [http://www.fao.org/docrep/ARTICLE/AGRIPPA/555\\_EN.HTM](http://www.fao.org/docrep/ARTICLE/AGRIPPA/555_EN.HTM) [cited on: 06 April 2017].
56. Younis K, Ahmad S, Jahan K. Health benefits and application of probiotics in foods. *J Food Process Technol*. 2015;06(04):1-7.
57. Muraroli VDA, Burbarelli MFC, Polycarpo GV, Ribeiro PAP, Moro MEG, Albuquerque R. Prebiotic, probiotic and symbiotic as alternative to antibiotics on the performance and immune response of broiler chickens. *Rev Bras CiencAvic*. 2014;16(3):279-284.
58. Chan CE, Chan AH, Hanson BJ, Ooi EE. The use of antibodies in the treatment of infectious diseases. *Singapore Med J*. 2015;50(7):663-672.
59. Casadevall A, Scharff MD. Serum therapy revisited: animal models of infection and development of passive antibody therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38(8):1695-702.
60. Surkis W. *Passive immunization - Infectious Diseases*. MSD Manual Professional Edition. 2014. Available from: <http://www.msmanuals.com/professional/infectious-diseases/immunization/passive-immunization> [cited 13 September 2017]
61. Gorbach S, Bartlett J, Blacklow N. *Infectious diseases*. 3rd edición. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
62. Smith H, Cheslock P, Leney M, Barton B, Molrine D. Potency of a human monoclonal antibody to diphtheria toxin relative to equine diphtheria anti-toxin in a guinea pig intoxication model. *Virulence*. 2016;7(6):660-668.
63. Jolles S, Sewell WAC, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 2005;142:1-11.
64. Keller MA, Stiehm ER. Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(4):602-614.
65. Sriskandan S, Ferguson M, Elliot V, Faulkner L, Cohen J. Human intravenous immunoglobulin for experimental streptococcal toxic shock: Bacterial clearance and modulation of inflammation. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(1):117-124.
66. Laupland K, Kirkpatrick A, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis\*. *Crit Care Med*. 2007;35(12):2686-2692.
67. Busani S, Damiani E, Cavazzuti I, Donati A, M G. Intravenous immunoglobulin in septic shock: Review of the mechanisms of action and meta-analysis of the clinical effectiveness. *Minerva Anestesiol*. 2016;82(5):559-572.
68. Sparrow E, Friede M, Sheikh M, Torvaldsen S. Therapeutic antibodies for infectious diseases. *Bull World Health Organ*. 2017;95(3):235-237.
69. Humphreys DP, Wilcox MH. Antibodies for treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21(7):913-923.
70. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2017;376(4):305-317.
71. Steinmann J, Halldórsson S, Agerberth B, Gundmundsson GH. Phenylbutyrate induces antimicrobial peptide expression. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(12):5127-5133.
72. Coussens AK, Wilkinson RJ, Martineau AR. Phenylbutyrate is bacteriostatic against *Mycobacterium tuberculosis* and regulates the macrophage response to infection, synergistically with 25-hydroxy-vitamin D. *PLoS Pathog*. 2015;11(7):e1005007.
73. Jellbauer S, Perez Lopez A, Behnsen J, Gao N, Nguyen T, Murphy C, et al. Beneficial effects of sodium phenylbutyrate administration during infection with *Salmonella entericaserovar typhimurium*. *Infect Immun*. 2016;84(9):2639-2652.
74. Sarker P, Ahmed S, Tiash S, Rekha RS, Stromberg R, Andersson J, et al. Phenylbutyrate counteracts *Shigella* mediated downregulation of cathelicidin in rabbit lung and intestinal epithelia: A potential therapeutic strategy. *PLoS One*. 2011;6(6):e20637.
75. O'Neil J. Vaccines and alternative approaches: Reducing our dependence on antimicrobials. [Internet]. United Kingdom; 2016.p.6-15. Disponible en: [https://amr-review.org/sites/default/files/Vaccines%20and%20alternatives\\_v4\\_LR.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/Vaccines%20and%20alternatives_v4_LR.pdf).