



Universidad de Jaén

Facultad de Ciencias
Experimentales

TÉCNICAS -ÓMICAS APLICADAS A ESTUDIOS DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

Autor: María Jesús Verdú González

Grado: Biología

Fecha: 02/07/2024

CREA



Universidad de Jaén



Trabajo Fin de Grado

TÉCNICAS -ÓMICAS APLICADAS A ESTUDIOS DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

Alumno/a: María Jesús Verdú González
Jaén, Julio, 2024

ÍNDICE

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	2
1.1. Antibióticos	2
1.1.1. Tipos de antibióticos	2
1.1.2. Principales mecanismos de acción	2
1.2. Historia de los antibióticos	2
1.2.1. Precursores.	3
1.2.2. Edad de oro del descubrimiento de antibióticos.	4
1.2.3. Últimos años.	5
1.3. Resistencia a antibióticos.	6
1.3.1. Primeras manifestaciones.	6
1.3.2. Situación actual.	6
1.3.3. Mecanismo de resistencia a los antibióticos.	7
1.4. Técnicas -ómicas.	9
1.4.1. Evolución de las ómicas	9
1.4.2. Trascendencia en las ciencias de la vida.	11
1.4.3. Uso de las ómicas en microbiología.	12
1.4.4. Desafíos y dificultades.	13
2. OBJETIVOS	14
3. METODOLOGÍA	14
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
4.1. Genes de resistencia a antibióticos (ARG)	15
4.2. Evolución de los estudios de resistencia a antibióticos.	23
4.3. Alternativas al uso de antibióticos frente a resistencias.	26
4.3.1. Péptidos antimicrobianos (AMP).	26
4.3.2. Fagoterapia.	27
5. CONCLUSIÓN	32
6. BIBLIOGRAFÍA	33

RESUMEN

La resistencia a antibióticos es un problema mundial en constante crecimiento que causa cientos de miles de muertes al año. Las técnicas ómicas proporcionan una gran cantidad de información que permite entender en profundidad los mecanismos por los cuales las bacterias evaden estos fármacos.

Este trabajo examina el uso y aplicación de técnicas -ómicas en el estudio de la resistencia a antibióticos, abordando la importancia que han tenido en el desarrollo de las ciencias de la vida y, en concreto, en la microbiología. Además, se estudia el papel que los genes de resistencia a antibióticos tienen en los procesos de resistencia y la evolución de estos estudios tras la incorporación de estas innovadoras técnicas. Asimismo, se consideran tratamientos alternativos frente a los antibióticos para abordar este desafío, como los péptidos antimicrobianos y fagoterapia.

Palabras clave: técnicas ómicas, resistencia a antibióticos, antibióticos.

ABSTRACT

Antibiotic resistance is a growing global problem that causes hundreds of thousands of deaths each year. Omic techniques provide a large amount of information that allows for a deep understanding of the mechanisms by which bacteria evade these drugs.

This work examines the use and application of omics techniques in the study of antibiotic resistance, addressing the importance they have had in the development of life sciences and, specifically, in microbiology. In addition, the role that antibiotic resistance genes play in resistance processes and the evolution of these studies after the incorporation of these innovative techniques is studied. Likewise, alternative treatments to antibiotics are considered to address this challenge, such as antimicrobial peptides and phage therapy.

Keywords: omics techniques, antibiotic resistance, antibiotics.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antibióticos

Los antibióticos son fármacos que se emplean en el tratamiento de infecciones por bacterias patógenas. Se pueden clasificar atendiendo a diferentes criterios, como su naturaleza, su estructura o su mecanismo de acción (Upmanyu y Malviya, 2020).

1.1.1. Tipos de antibióticos

Atendiendo a su naturaleza, se dividen en antibióticos naturales, aquellos que forman parte del metabolismo secundario de los microorganismos y que producen cuando son necesarios, y en antibióticos sintéticos, aquellos que se sintetizan artificialmente en laboratorio (Lancini y Parenti, 2013).

Dependiendo del efecto que cause en la bacteria, diferenciamos bactericidas de bacteriostáticos. Los primeros causan la muerte del microorganismo mientras que los segundos impiden el crecimiento de este y por tanto su proliferación (Walsh y Wencewicz, 2020).

1.1.2. Principales mecanismos de acción

Los principales sitios diana de los antibióticos son cinco: pared y membranas celulares, ribosomas, ácidos nucleicos, enzimas y rutas metabólicas. La acción de estos antimicrobianos consiste en inhibir la síntesis de estas dianas o bien degradarlas, así como en la producción de antimetabolitos, con el fin de impedir el crecimiento y multiplicación en el caso de los bacteriostáticos o inducir la muerte en el caso de los bactericidas (Bbosa et al., 2014).

1.2. Historia de los antibióticos

Los antibióticos supusieron un punto de inflexión en la historia de la medicina, puesto que hicieron posible el éxito de una multitud de procedimientos que

anteriormente tenían una alta tasa de mortalidad por infecciones, como cirugías y trasplantes (Singh et al., 2020), consiguiendo que la esperanza de vida aumentara más de 30 años (Demain, 2014).

1.2.1. *Precursores.*

Ya en las civilizaciones antiguas se empleaban diversos recursos naturales para el tratamiento de heridas abiertas, como es el caso de cataplasmas con pan mohoso o tierra medicinal, incluídos como remedios en el papiro de Eber, el papiro médico más antiguo conservado hasta la fecha (1550 a.C.) (Hutchings et al., 2019). En estas civilizaciones se seguía el método de prueba y error, por lo que no conocían el fundamento de los tratamientos, sólo su efecto (Subbarayappa, 2001).

La primera persona en concebir el término antibiosis fue Paul Vuillemin, en 1890, para hacer referencia a una relación antagónica a la simbiosis (Nicolaou y Rigol, 2018). Vuillemin lo definió como *“Una criatura destruyendo la vida de otra para sostener la propia, en una oposición sin restricciones contra la vida del otro”*. Posteriormente, Selman Waksman concibió el término antibiótico, basándose en la definición de antibiosis de Vuillemin, como *“una sustancia química, de origen microbiano, que posee propiedades antibióticas”* (Giraldo-Hoyos, 2021; Waksman, 1947).

Si bien es cierto que a partir del siglo XIX, algunas personas empezaron a percatarse de que ciertas bacterias no proliferaban en presencia de otros microorganismos (Durand et al., 2019), el primer antibiótico comercial, Salvarsan, no fue creado hasta 1909 por Paul Ehrlich a partir de la idea de hallar una “bala mágica”, es decir, un arma que permitiera eliminar microorganismos patógenos sin dañar al hospedador humano. Este fue el principal tratamiento para la sífilis hasta el descubrimiento de la penicilina (Lloyd et al., 2005).

Años más tarde, en 1930, Gerhard Domagk creó un antibiótico eficaz frente a estreptococos, llamado Prontosil, a partir de un colorante (Lewis, 2013). Sin embargo, este antibiótico sólo tenía efectos *in vivo*. En 1937, se halló la causa de este hecho, pues la sulfonamido-crisoidina, el compuesto del Prontosil, era

metabolizada por el organismo liberando sulfanilamida, la cual era responsable de las propiedades antibióticas (Miert, 1994). Como las sulfanilamidas habían sido sintetizadas años atrás y no tenían patente, se produjo una gran expansión de compuestos antibióticos derivados de esta (Aminov, 2010).

En 1928, Alexander Fleming descubrió que en sus cultivos de *Staphylococcus aureus* había crecido un hongo que causó la lisis de las bacterias que se encontraban próximas a él. (Giraldo-Hoyos, 2021). Fleming nombró al filtrado del caldo de cultivo como Penicilina y en posteriores estudios demostró su actividad inhibidora frente a diferentes tipos de bacterias, así como su inocuidad en animales. Trató durante muchos años de purificar esta sustancia, sin éxito. No fue hasta 1940, a manos de Howard Florey, Ernst Chain y Norman Heatly, investigadores de la Universidad de Oxford, que se consiguió esta hazaña (Bennett y Chung, 2001).

Fue el descubrimiento de estos fármacos lo que sentó las bases para lo que se conoce como la edad de oro de los antibióticos (Demain, 2006).

1.2.2. Edad de oro del descubrimiento de antibióticos.

Este periodo comienza en la década de 1940, a manos de Selman Waksman, el cuál descubrió un nuevo antibacteriano eficaz frente a la tuberculosis: la estreptomicina (Rodrigues, 2020). Waksman desarrolló una estrategia de búsqueda de nuevos antibióticos a partir de microorganismos del suelo, siguiendo el modelo fortuito de Fleming y la penicilina, pero de un modo ordenado y sistemático, comprobando qué microorganismos producían efectos inhibitorios sobre una placa de cultivo con bacterias control conocidas (Mohr, 2016). Este procedimiento llegó a conocerse como la plataforma Waksman y fue ampliamente utilizado por la industria farmacéutica, de tal modo que el descubrimiento de antibióticos se disparó a lo largo de los siguientes años (Lewis, 2012), surgiendo nuevos grupos de antibióticos, como aminoglucósidos, quinolonas, macrólidos, entre otros muchos (del Arco, 2014).

El fin de este periodo tuvo lugar en la década de 1960, cuando el descubrimiento de nuevos antimicrobianos cayó en picado. La plataforma Waksman ya no era efectiva, puesto que el número de nuevos microorganismos encontrados

en cada muestra de suelo era ínfimo frente a la cantidad de microbios ya conocidos, lo que suponía un esfuerzo e inversión enormes frente a los escasos resultados (Lewis, 2020).

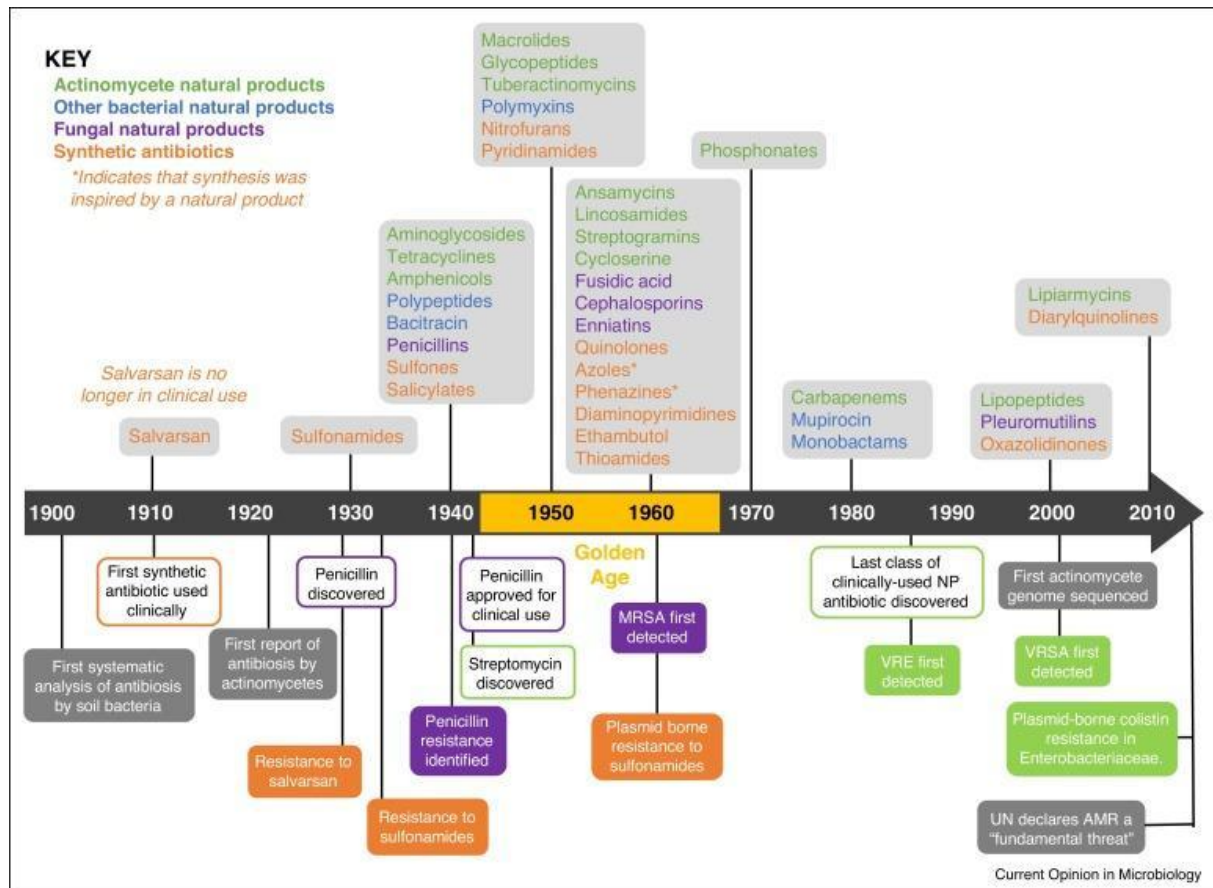


Figura 1.1. Cronología de las clases de antibióticos introducidos en la clínica por década. En la parte inferior, acontecimientos relevantes en la historia de los antibióticos. Extraído de Hutchings et al., 2019

1.2.3. Últimos años.

En las décadas posteriores a esta era dorada, las clases de antibióticos descubiertas se redujeron drásticamente. En los años 80 fueron 3: carbapenémicos, mupirocinas y monobactámicos. De igual manera, en los 2000, fueron 3: lipopéptidos, pleuromutilinas y oxazolidinonas. Las últimas clases, liapiarmicinas y diarilquinolonas datan de 2011 y 2012, respectivamente (Hutchings et al., 2019).

1.3. Resistencia a antibióticos.

1.3.1. Primeras manifestaciones.

Las primeras resistencias se registraron en 1940 para penicilina y 1948 para la estreptomicina. La introducción de un nuevo antibacteriano suponía gozar de un corto periodo de inmunidad, ya que las resistencias aparecían, por lo general, en menos de una década. Aún cuando la resistencia a antibióticos es un mecanismo natural, se sabe que la exposición a estos fármacos aumenta la velocidad a la que se produce este proceso (Spagnolo et al., 2021).

No obstante, la gran cantidad de antibióticos sintetizados en apenas 20 años, junto con los hitos médicos conseguidos hasta la fecha, como la erradicación de la viruela en 1970, derivó en un pensamiento excesivamente optimista en el que se creía que los microorganismos estaban ya dominados, haciendo que las líneas de investigación se centraran en otros problemas clínicos tales como el cáncer y las cardiopatías (Lederberg, 2000).

1.3.2. Situación actual.

Hasta el siglo XX, las enfermedades infecciosas suponían la primera causa de muerte en todo el mundo. Actualmente, gracias a estos compuestos, hemos conseguido relevarla al segundo y tercer puesto en el mundo y en países desarrollados, respectivamente (Yoneyama y Katsumata, 2006). Sin embargo, estudios recientes prevén que volverán a ocupar el primer lugar en los próximos años, causando 10 millones de muertes anuales en todo el mundo para el año 2050 (Zamagni et al., 2024).

En el presente, las infecciones resistentes a antibióticos causan 700.000 muertes al año aproximadamente. Sumado a esto, los medios y recursos destinados a estas infecciones se ven incrementadas por una prolongada estadía de pacientes en hospitales, aislamiento para evitar contagios, saturación de UCIs y otros servicios, etc, lo que conlleva un aumento del coste sanitario de cada país. Sólo en

Estados Unidos se estima que la resistencia a antibióticos genera un gasto de 55 mil millones de dólares anuales (Dadgostar, 2019).

Múltiples organizaciones, como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), consideran este problema una grave amenaza para la salud, siendo imprescindible que se busquen soluciones de manera global e inmediata (I.K. et al., 2023).

Además, su uso no se limita a la clínica. Los antibióticos se administran en otros sectores como la ganadería, la agricultura, la cosmética, la higiene, entre otros, lo que hace que su alcance se expanda desorbitadamente a todos los niveles medioambientales, exponiendo a todos los microorganismos presentes. Pese al riesgo que esto supone, su empleo no hace más que incrementarse en todos los ámbitos (Barathe et al., 2024).

A pesar de que la resistencia a antibióticos aumenta desorbitadamente, cada vez son menos los recursos que las entidades farmacéuticas destinan al desarrollo de nuevos antimicrobianos (Nathan, 2004). Esto es debido al alto coste de investigación y producción, frente a los escasos beneficios que se obtienen al ser un producto de uso limitado y de corta duración. Sumado a esto está la dificultad de encontrar nuevas clases de medicamentos en un sector que ya ha sido ampliamente explotado (Widmer, 2022).

1.3.3. Mecanismo de resistencia a los antibióticos.

La resistencia puede ser natural, aquella intrínseca y común de una especie bacteriana y que no está relacionada con una exposición a antibióticos, o artificial, adquiriendo material genético externo o por mutación (Reygaert, 2018). La obtención de información genética se produce a través de procesos de conjugación, transducción y transformación. El primero ocurre por contacto directo entre bacterias, el segundo, por inserción asociada a infecciones de bacteriófagos y el último, por absorción de material genético exógeno procedente de bacterias lisadas (Camacho, 2023). Existe otro tipo de transferencia llamada no canónica, mediada por vesículas a través de estructuras llamadas nanoporos (Arnold et al., 2022).

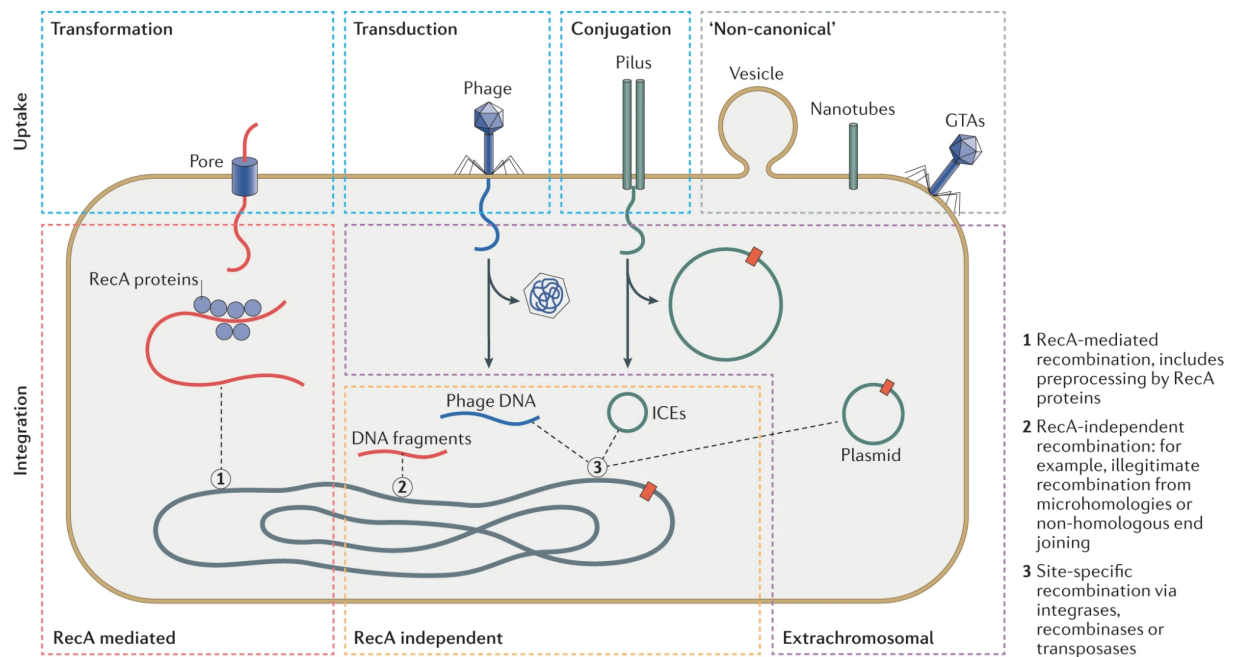


Figura 1.2. Métodos de transferencia genética bacteriana. Extraído de Arnold et al., 2022

Hablamos de multirresistencia (MDR) cuando una bacteria no es sensible a tres o más clases de antibióticos utilizadas en clínica para ese tipo de microorganismo. El término resistencia extendida (XDR) se utiliza para aquellas bacterias resistentes a todas las clases de antimicrobianos excepto una o dos. Del mismo modo, panresistencia (PDR) designa a una bacteria que presenta resistencia a todas las clases de antibióticos (Falagas y Karageorgopoulos, 2008).

Las bacterias tienen diversos mecanismos para hacerles frente, como la síntesis de enzimas para degradar a los antibióticos, la modificación de los mismos por adición de moléculas que los inactivan, la expulsión de estos fármacos a través de vacuolas u otras estructuras o la modificación de las dianas para impedir la unión a los antimicrobianos (Peterson y Kaur, 2018).

La pérdida de eficiencia de las plataformas clásicas de descubrimiento de nuevos antibióticos condujeron a buscar otras alternativas en diferentes sectores, donde tomaron protagonismo las técnicas ómicas (Ribeiro da Cunha et al., 2019).

1.4. Técnicas -ómicas.

Las técnicas ómicas son un conjunto de técnicas de alto rendimiento diseñadas para obtener una gran cantidad de datos sobre los componentes moleculares y sus relaciones dentro de un sistema u organismo. De entre todas ellas destacan la genómica, la transcriptómica, la epigenética, la proteómica y la metabolómica (Schneider y Orchard, 2011).

La genómica se encarga del estudio del genoma completo de un organismo así como su modificación y la función que tiene en el mismo. Por su parte, la transcriptómica se centra en la expresión de los genes a partir del ARN. De igual manera, la proteómica analiza el papel de las proteínas dentro de un organismo, su interacción con otras moléculas y su estructura (Sarethy y Saharan, 2021). La metabolómica se ocupa de estudiar los metabolitos, intermediarios y productos del metabolismo y su función e interacción dentro de un organismo (Crandall et al., 2020). Por último, la epigenética, investiga la interacción de diferentes moléculas con el material genético de tal manera que se activen o desactiven genes sin modificar su secuencia (Radford, 2018).

1.4.1. Evolución de las ómicas

El avance de la tecnología ha hecho posible, de un modo mucho más eficiente y económico, la secuenciación masiva de genomas bacterianos y la caracterización de las diversas biomoléculas del organismo. Esto ha sido de gran utilidad para la identificación de organismos al crear un modelo computacional donde poder hacer un análisis comparativo del genoma (Chernov et al., 2019).

Las herramientas clave para el desarrollo de las ciencias ómicas han sido fundamentalmente dos: la secuenciación y la espectrofotometría de masas. La genómica, transcriptómica y epigenética pueden estudiarse a partir de la secuenciación, mientras que otras ramas como la proteómica y la metabolómica requieren de otras técnicas, como es el caso de la espectrofotometría de masas, permitiendo la identificación y cuantificación de las proteínas y metabolitos en función de la masa y carga de sus componentes (Dai y Shen, 2022).

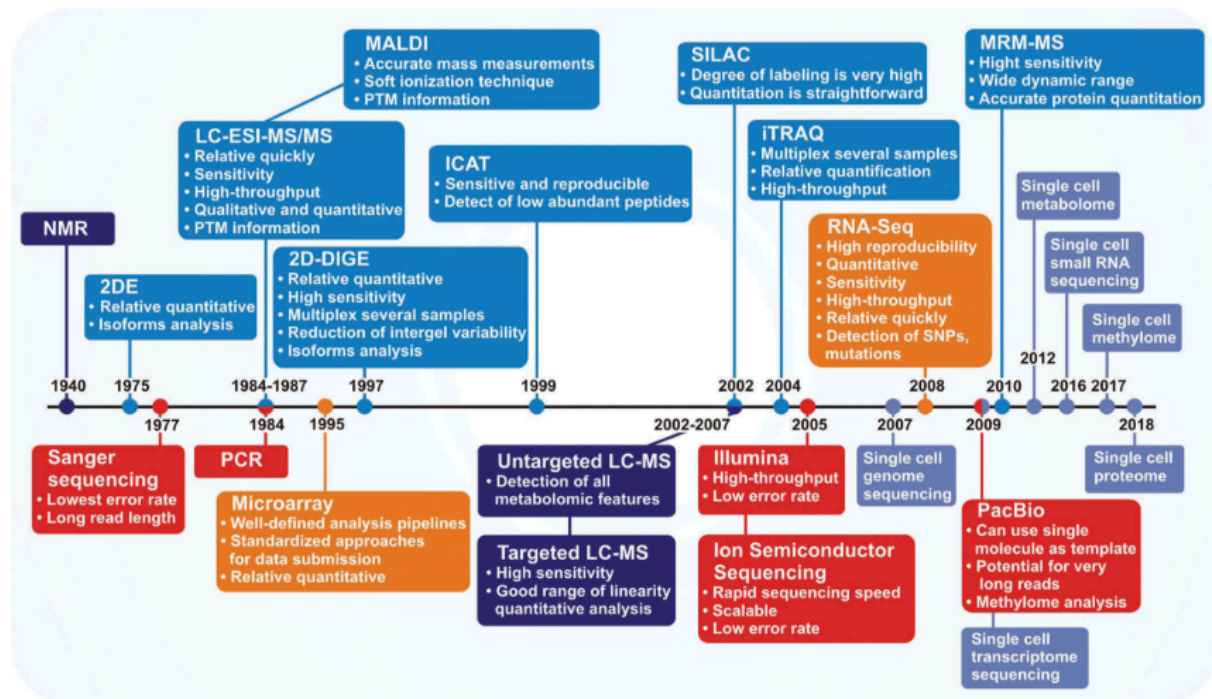


Figura 1.3. Cronología de los nuevos métodos multi-ómicos. Los diferentes colores corresponden a: ■-genómica, ■-transcriptómica, ■-proteómica, ■-metabolómica y ■-células individuales. Extraído de Chernov et al., 2019.

Las técnicas de secuenciación pueden dividirse en tres grupos de generaciones. En la primera generación, se encuentra la secuenciación clásica de Sanger, basada en la adición selectiva de dideoxinucleótidos. La segunda generación, también conocida como Next-Generation Sequencing (NGS), donde se encuentran técnicas de lectura corta como Illumina, Ion Torrent y Roche 454 (pirosecuenciación). Las de tercera generación corresponde a aquellas técnicas de lectura larga, como PacBio y Oxford Nanopore (Hu et al., 2021).

El avance de estas técnicas ha permitido aumentar el rendimiento y la precisión de la secuenciación, así como disminuir el coste. No obstante, aun contando con tecnología tan puntera, todavía se recurre a técnicas menos novedosas pero de gran fiabilidad y utilidad, como pueden ser los microarrays o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Yadav et al., 2018), e incluso se emplean conjuntamente con las técnicas de secuenciación más innovadoras (Dai y Shen, 2022).

De igual modo, la espectrofotometría de masas ha ido evolucionando hacia un perfeccionamiento del método, así como la eficiencia del mismo, combinándose a menudo con otras técnicas como electroforesis en gel, ICAT (Isotope-Coded Affinity Tags) o cromatografías líquidas, entre otras (Vailati-Riboni et al., 2017; Yadav et al., 2018).

1.4.2. Trascendencia en las ciencias de la vida.

Las ciencias ómicas han permitido desligarse de la percepción reduccionista del análisis de unos pocos factores para dar paso a una visión holística que propicia el estudio y comprensión del organismo y de la célula como un conjunto completo de procesos biológicos (Narad y Kirthanashri, 2018).

Estas técnicas se han abierto camino en numerosos ámbitos. Uno de ellos es la clínica, donde su implementación ha permitido el desarrollo de una medicina mucho más personalizada que arroja resultados más favorables que el tratamiento estándar, abarcando desde el diagnóstico de enfermedades, la identificación de marcadores que permiten el seguimiento de las mismas, así como el desarrollo de nuevos fármacos a partir del reconocimiento de dianas específicas y marcadores moleculares de cada patología (Chandra et al., 2018).

Otro sector en el que las ómicas han sido sumamente relevantes es la agricultura. La ingeniería genética emplea eficientemente el conocimiento proporcionado por estas técnicas, posibilitando su avance y optimización. Esto ha impulsado el desarrollo de organismos más productivos al mejorar su fenotipo o su resistencia a las adversidades propias del entorno natural, como son las plagas, las enfermedades, las sequías y la escasez de nutrientes (Yang et al., 2021).

En cuanto a la ganadería, además de buscar un beneficio en la producción, también se busca mejorar la calidad de vida de los animales, evitando y eliminando aquellos genes que se reconocen como responsables de diversas enfermedades, así como en la producción de fármacos y vacunas (Suravajhala et al., 2016).

Estrechamente relacionado con los sectores mencionados anteriormente, la industria alimentaria, ya sea la humana o la animal, utiliza las técnicas ómicas para el estudio de la calidad y seguridad de los alimentos, transgénicos o no, así como el efecto que producen en el organismo tanto a corto como a largo plazo (Ricroch, 2013).

Asimismo, las ómicas son grandes aliadas en el ámbito de la conservación de ecosistemas, ya que permiten conocer cómo las especies reaccionan ante el estrés ambiental y los cambios que este provoca en el propio organismo. Es interesante también ver la capacidad de resiliencia y adaptación que tienen los individuos, a través del cambio molecular que puede monitorizarse con estas técnicas (Basile et al., 2021).

1.4.3. Uso de las ómicas en microbiología.

La inmensa cantidad de información que las técnicas ómicas proporcionan tiene multitud de funcionalidades en el ámbito microbiológico. Los estudios comparativos genómicos permiten estimar un genoma central que es común a una especie bacteriana, pudiendo identificar las variaciones de las cepas frente a este genoma de referencia, posibilitando así delimitar los genes de interés para estudios antimicrobianos al comprobar qué genes están presentes en aquellas cepas resistentes y cuáles no.

El análisis de los transcritos es de gran interés, puesto que podemos saber qué genes se sobreexpresan en diversas situaciones y cuales permanecen silenciados. De la mano viene el estudio de las proteínas, ya que son el resultado de la expresión de los genes bacterianos y por tanto aportan gran información de los genes activados. Asimismo, las bacterias no siempre actúan de la misma manera *in vitro* que *in vivo*, y es por ello que la epigenética tiene un papel fundamental en este tipo de estudios, arrojando información sobre el comportamiento bacteriano tanto en el hospedador, como en el laboratorio.

A la hora de entender estos procesos, conocer las rutas metabólicas bacterianas es fundamental, ya que podemos establecer las diversas

transformaciones químicas que tienen lugar en los diferentes procesos según el ambiente en el que se encuentre, siendo esta una información de vital importancia para el desarrollo de nuevas dianas para asegurar la eficiencia de los antibióticos (Chernov et al., 2019; Pulido et al., 2016).

1.4.4. Desafíos y dificultades.

Uno de los problemas que plantean estas técnicas es la ingente cantidad de información que proporcionan. Es por ello que es de suma importancia la cooperación interdisciplinaria de todas las ciencias ómicas con la estadística y la bioinformática para el análisis y síntesis de los datos obtenidos, con la finalidad de garantizar la correcta comprensión de los mismos (Aizat et al., 2018).

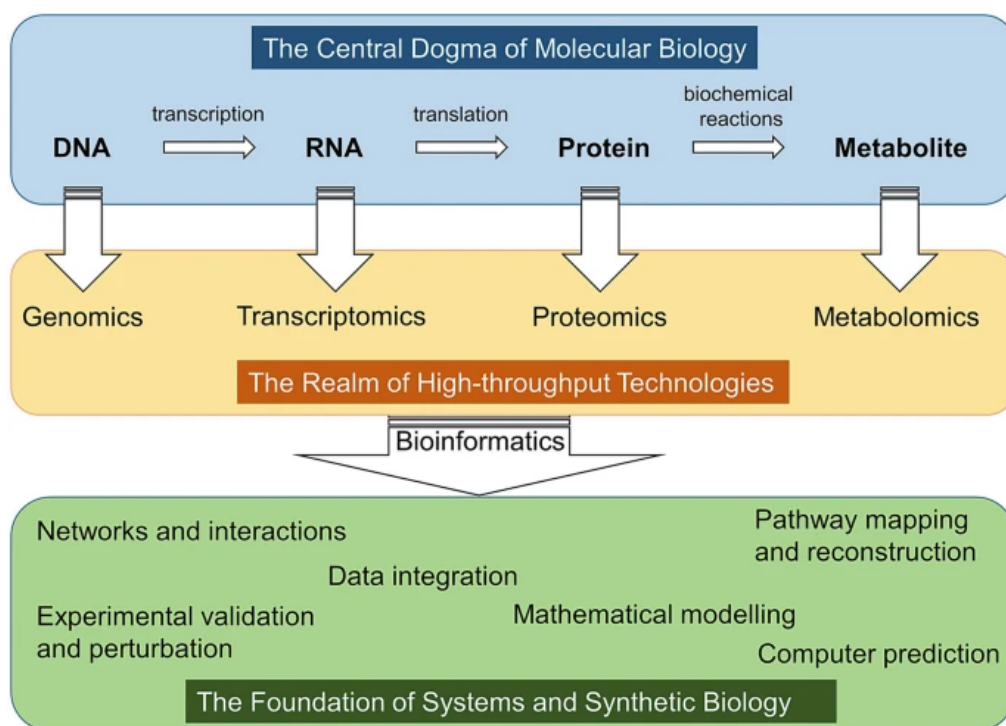


Figura 1.4. Perspectiva general del funcionamiento de las ciencias ómicas a partir del dogma central de la biología molecular. Extraído de (Aizat et al., 2018)

Del mismo modo que las ómicas nos dan una perspectiva integral de cómo funciona un organismo, cada rama por sí sola tiene una utilidad limitada. Se necesita la coordinación de todas ellas para conocer con precisión los diferentes procesos. Se habla de un enfoque multi-ómico, que permita la colaboración de profesionales especializados en diferentes ámbitos (Boja et al., 2014).

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es poner de manifiesto el uso y aplicación de nuevas técnicas -ómicas para el estudio de la resistencia a antibióticos.

Para ello se desarrollarán los siguientes objetivos específicos:

- Estudiar la trascendencia que estas técnicas han supuesto para las ciencias de la vida.
- Así como su utilidad para la comprensión de la diversidad microbiana, la dinámica de las resistencias bacterianas y las estrategias terapéuticas frente a infecciones cada vez más complejas y resistentes.

3. METODOLOGÍA

Para la elaboración de este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica minuciosa sobre las técnicas ómicas aplicadas a estudios de resistencia a antibióticos.

Las bases de datos utilizadas fueron PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, Web of Sciences y Scopus, donde se buscaron artículos, libros y revisiones científicas a partir de los términos “antibiotic” “antibiotic resistance”, “omics techniques”, “omics sciences”, “genomics”, “transcriptomics”, “proteomics”, “metabolomics” y “epigenetics”, empleando operadores booleanos “AND”, “NOT” y “OR” y términos truncados según fuera necesario. El idioma predominante de los artículos era el inglés, aunque también se han consultado trabajos en español.

Se analizaron un total de 203 publicaciones, de las cuales 107 se han empleado para llevar a cabo este trabajo. Fueron utilizados 56 artículos para la introducción, empleando 23 para hablar de los antibióticos y de la evolución de los mismos, 15 para la situación de la resistencia a los mismos y 18 para los aspectos relativos a las técnicas ómicas. Para los resultados y discusiones se utilizaron 51 estudios, de los cuales 32 trataban sobre genes de resistencia a antibióticos (ARG), 3 sobre la evolución de los estudios de resistencia a antimicrobianos y 16 sobre alternativas al uso de antibióticos.

Se priorizaron los estudios más recientes, utilizando artículos publicados entre 2000-2024 para la introducción, salvo dos excepciones que aportan un contexto histórico relevante que datan de 1947 y 1994, y artículos publicados entre 1999-2024 para los resultados, que han puesto perspectiva a la evolución de las diversas técnicas empleadas a lo largo de los años.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Genes de resistencia a antibióticos (ARG)

Los genes de resistencia a antibióticos (ARG, por sus siglas en inglés), están presentes en gran parte de las especies bacterianas (Larsson y Flach, 2022; Zhuang et al., 2021). El estudio de los microorganismos presentes en diferentes ambientes a partir de la secuenciación del genoma, el análisis de los metabolitos y de la actividad enzimática, entre otras técnicas, ha proporcionado una visión más clara sobre la distribución de estos genes.

Es por ello que existen diferentes estudios que pretenden destacar aquellos objetivos que deberían priorizarse a la hora de prevenir los problemas asociados a las resistencias a los antibióticos.

Es el caso del estudio realizado por Zhang et al. (2021), en el cual establecieron cuatro niveles de riesgo, que de menor a mayor gravedad son:

- Rango IV: ARGs de bacterias que no proliferan en ambientes humanos.
- Rango III: ARGs de bacterias presentes en ambientes humanos que no presentan movilidad génica.
- Rango II: ARGs de bacterias presentes en ambientes humanos con movilidad génica.
- Rango I: ARGs de bacterias presentes en ambientes humanos, con movilidad génica y que además están presentes en patógenos ESKAPE, es decir, patógenos resistentes a antibióticos estrechamente relacionados con infecciones nosocomiales, donde se incluyen *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterobacter*.

Tras realizar un análisis metagenómico comparado a partir de la base de datos del NCBI, obtuvieron los siguientes resultados:

- Un 70% (1816) de los ARGs no están presentes en ambientes humanos (Rango IV).
- Del 30% restante, un 86% (618) no presentaba movilidad génica, por lo que fueron clasificados como Rango III.
- De los ARGs móviles, un 84% (112) ya estaba presente en patógenos (Rango I), a diferencia del 16% restante (23), que se incluyeron en el Rango II.

Tras ordenar los 122 genes de resistencia a antibióticos de Rango I quedaron 73 familias, de las cuales 35 ya estaban reconocidas como prioridad alta por la OMS, mientras que las 38 restantes aún no habían sido valoradas como tal.

El hecho de que el 75% de los ARGs móviles estuviera presente por igual tanto en patógenos como en no patógenos sugiere que el origen de los ARGs en patógenos procede, por transferencia horizontal de genes, de los no patógenos, teoría que comparten otros autores (Dionisio et al., 2023; Lerner et al., 2017; McInnes et al., 2020). Es por esto que se recomienda considerar los ARGs de Rango II como amenazas futuras y establecer un plan de contingencia, así como con los otros ARGs no incluidos en la lista de la OMS.

En este mismo estudio se analizó la resistencia de 1921 genomas de cepas representativas del microbioma intestinal humano a partir de 59 donantes sanos que no habían tomado antibióticos en los últimos 6 meses, de los cuales se obtuvieron 489 cepas de donantes para trasplante de microbiota fecal y 1432 de aquellos que no lo eran. Al no haber diferencias significativas entre ambos, los datos se trataron conjuntamente.

Se detectaron ARGs en el 72,6% de las cepas no patógenas, de las cuales el 8,9% portaba genes de resistencia a antibióticos de alto riesgo, entre las que se encontraban las cepas comensales del intestino.

Es por ello que los autores sugieren que se establezcan controles más rigurosos, basados en secuenciación, en aquellas terapias con microorganismos con la finalidad de evitar la propagación de resistencias causadas por transferencia de genes horizontal de bacterias consideradas seguras al no ser patógenas pero que portan genes de resistencia a antibióticos.

Si bien es cierto que los autores han encontrado la presencia de estos genes, sólo se han centrado en el genoma y no en el fenotipo, por lo que se desconoce el efecto que estos genes tendrían *in vivo*. Sería interesante realizar un estudio epigenético para contrastar cuáles de estos ARGs se expresan verdaderamente en condiciones fisiológicas.

Evitar la propagación de los ARGs es primordial. Es por ello que se ha buscado establecer los mejores métodos para la correcta manipulación y procesamiento de aquellas fuentes de dispersión, como es el caso de las heces del ganado.

Diversos artículos confirman que el uso directo del estiércol sin tratar promueve la dispersión de los ARGs en suelos agrícolas y permanecen incluso en los vegetales cosechados (Heuer et al., 2011; Udikovic-Kolic et al., 2014; Wang et al., 2015).

En este contexto, Zhang et al. (2020), examinaron tres diferentes métodos para el tratamiento del estiércol de vaca: compostaje aeróbico, secado mecánico y precipitación.

Para el estudio se tomaron 120 muestras de diferentes etapas de los 3 tratamientos, diferenciando en estaciones (verano, primavera e invierno). Tras el análisis del metagenoma y del metaproteoma, se hallaron los siguientes resultados:

- La mayor diversidad bacteriana se encontró en las muestras de precipitación, seguidas de las de secado mecánico, mientras que las de compostaje aeróbico presentaron la menor diversidad.
- Al final del proceso se encontraron 10748 genes de resistencia a los antibióticos en muestras de secado mecánico y 11332 en muestras de

precipitación. En el compostaje aeróbico se encontraron 192 en invierno y 572 en verano, habiendo reducido el número de ARGs en un 97,9% y 86,3%, respectivamente.

- El metaproteoma analizado arrojó información sobre la presencia de 1315 proteínas en muestras de secado mecánico y 2040 en las de compostaje, siendo 476 comunes a ambas. Esto se explica por la diferencia de abundancia de las diferentes especies, donde predomina *Acinetobacter* y *Pseudomonas* en el primer caso, y *Thermus* y *Rhodothermus* en el segundo.

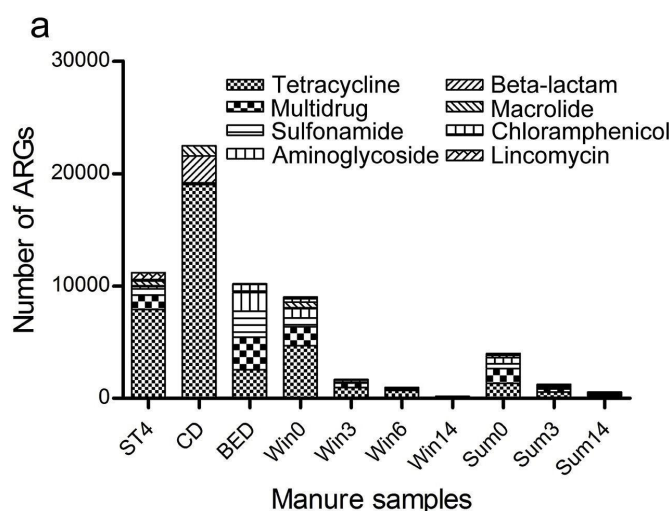


Figura 4.1. Número de ARGs encontrados en cada muestra de estiércol, de aquellos antibióticos que representaban al menos un 1% de abundancia. Las muestras se identifican como ST4: Precipitación, CD y BED: Secado mecánico, Win y Sum: Compostaje aeróbico, en invierno y en verano, respectivamente. El número corresponde a los días transcurridos tras la toma de muestras. Extraído de Zhang et al., 2020

El número de ARGs presentes en los métodos de secado mecánico y de precipitación es 20 veces mayor que en el método de compostaje aeróbico, por lo que fomentar este método de procesamiento de heces sería una buena herramienta en la prevención de futuras resistencias.

Además, se observa que los ARGs presentes en mayor cantidad son aquellos responsables de la resistencia a tetraciclinas. Estos han sido ampliamente utilizados como tratamiento para el ganado, por lo que las resistencias causadas por exposición a este antibiótico son frecuentes (Roberts y Schwarz, 2017).

Existen otros artículos que respaldan estos hallazgos (Gou et al., 2018; Li et al., 2021; Tien et al., 2017). En adición, se ha informado que los géneros *Acinetobacter* y *Pseudomonas* son responsables de la persistencia de ARG en suelos (Jiang et al., 2017) y suelos tratados con estiércol (Leclercq et al., 2016), por lo que se podría explicar la gran presencia de ARGs en los métodos mencionados donde estos géneros eran predominantes. Sumado a esto, las altas temperaturas limitan el crecimiento de las bacterias, por lo que es lógico que en el compostaje aeróbico, donde se alcanzan temperaturas superiores a 60°C, haya una reducción de la comunidad microbiana (Wang et al., 2018).

Sin embargo, existen otros estudios que demuestran que algunos genes de resistencia a antibióticos aumentan durante los procesos de compostaje. Un ejemplo es el trabajo de Wang et al. (2017), que comprobó que los ARGs en vermicompostaje se reducían en un 85%, mientras que los ARGs restantes se enriquecieron casi cuatro veces más. Estos genes se encuentran principalmente en elementos móviles del genoma bacteriano, y es por ello que la transferencia horizontal de genes vuelve a cobrar protagonismo en estos procesos.

Este fenómeno también se ha documentado en aguas residuales (Amarasiri et al., 2020; Bouki et al., 2013; Xi et al., 2009), donde si bien es cierto que el tratamiento ha reducido el número de microorganismos, también ha favorecido las resistencias frente a los químicos utilizados con ese fin.

Diversas investigaciones han hallado resistencias en entornos no humanos, como el permafrost (D'Costa et al., 2011; Mindlin et al., 2008), sedimentos marinos (Tenebro et al., 2021; Toth et al., 2010) o cuevas (Bhullar et al., 2012). Además, algunas de estas muestras databan de épocas muy anteriores a la era de los antibióticos, por lo que estas innovadoras técnicas han refutado la creencia de que las resistencias a antimicrobianos son un hecho contemporáneo (Thaller et al., 2010).

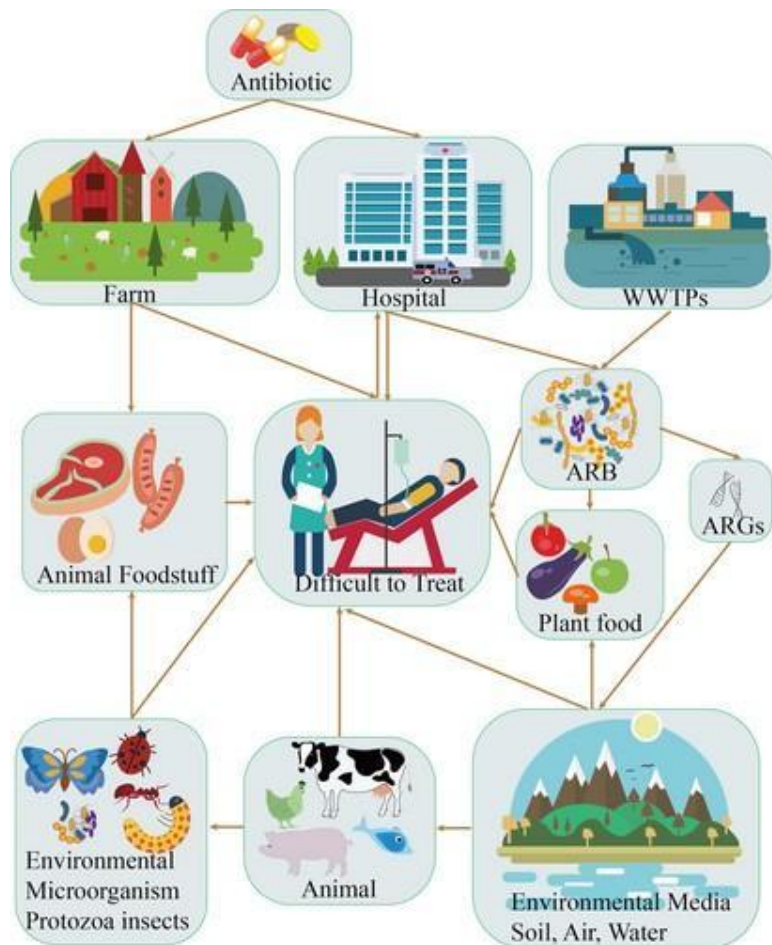


Figura 4.2. Ruta de propagación de genes de resistencia a antibióticos. Extraído de Jian et al., 2021.

En el trabajo de Bhullar et al. (2012) se realizó un estudio de las resistencias de forma aleatoria entre aquellas cepas que crecieron en un medio de cultivo general. Además se realizó un análisis filogenético mediante la secuenciación del gen 16S rRNA, estableciendo 93 cepas de diferentes géneros, de las cuales el 33% eran Gram positivas y el 63% Gram negativas. Las resistencias se evaluaron mediante el método tradicional de crecimiento a una concentración alta (20 µg/ml) de diferentes antibióticos, utilizando para Gram negativas aquellos eficaces contra este tipo de bacterias. Los resultados fueron los siguientes:

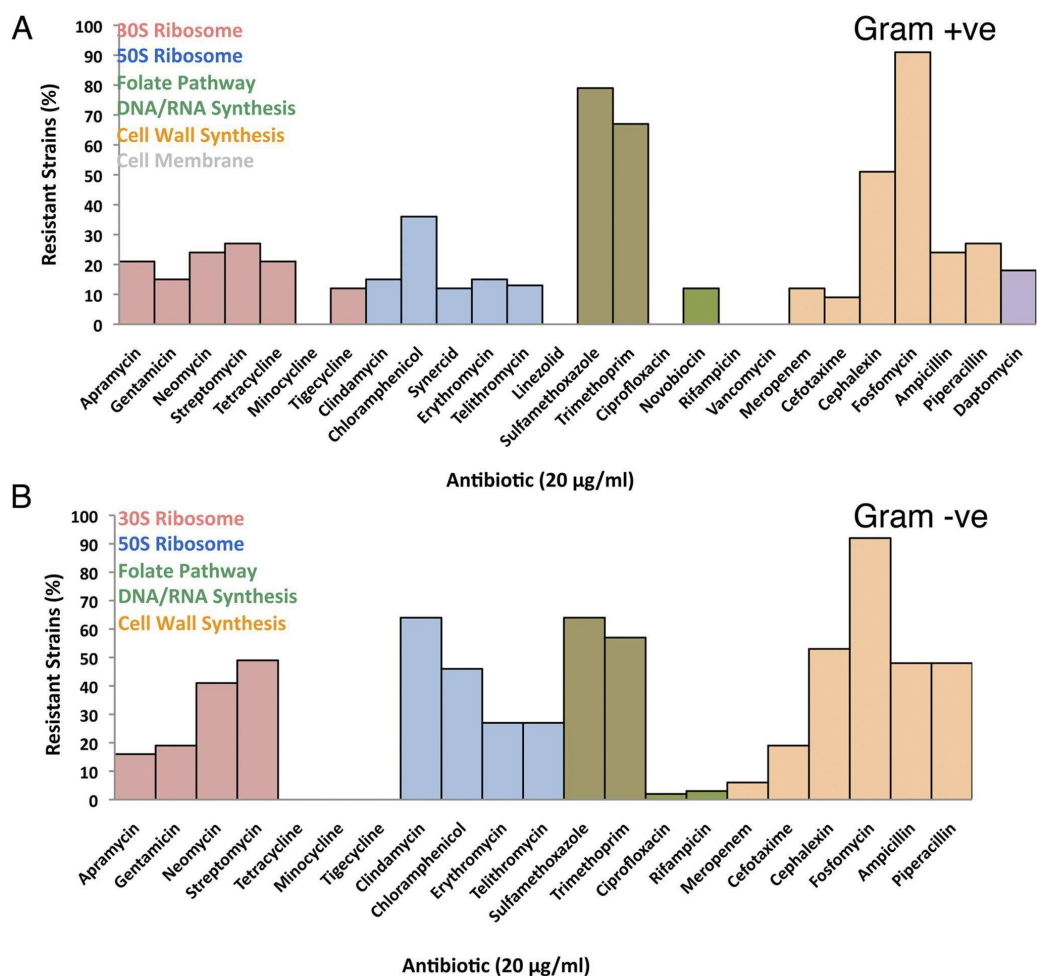


Figura 4.3. Nivel de resistencia a antibióticos en Gram positivo (A) y en Gram negativo (B). Los antibióticos han sido agrupados por color según su mecanismo de acción. Extraído de Bhullar et al., 2012.

El 70% de las cepas Gram positivas presentaron resistencias frente a 3-4 clases de antibióticos. Destaca la presencia de 3 cepas resistentes a 14 antimicrobianos distintos, pertenecientes al género *Streptomyces*.

En comparación con cepas de la superficie, las muestreadas en la cueva eran sensibles a fármacos sintéticos como ciprofloxacino y linezolid, y a compuestos semisintéticos como rifampicina y minociclina. El único producto natural efectivo contra todas las cepas fue la vancomicina.

En cuanto a las Gram negativas, el 65% mostraron resistencia a 3-4 clases de antibióticos. Al igual que las cepas de la superficie, resistieron el tratamiento con sulfametoxazol, trimetoprima y fosfomicina. Sin embargo, las cepas cavernícolas se

diferenciaron notablemente por su sensibilidad a la tetraciclina, rasgo que no comparten con sus equivalentes de la superficie.

Seguidamente estudiaron la actividad enzimática de las cepas para ver cómo modificaban los antibióticos. Nuevamente investigaron por separado Gram negativas de Gram positivas, esta vez, mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS).

Entre las Gram negativas se detectó:

- Escasa inactivación de antibióticos.
- Inactivación de cloranfenicol por acetilación en 3 cepas de *Agrobacterium* y *Ochrorhizomycetium*.

Entre las Gram positivas se observó:

- Hidrólisis mediada por β -lactamasas entre el 22-62% de las cepas.
- Inactivación de macrólidos por monoglucosilación en *Streptomyces*.
- Inactivación de macrólidos por fosforilación en *B. paraconglomeratum*.
- Hidrólisis de daptomicina en 3 cepas de *Streptomyces*.
- Inactivación de daptomicina en *Paenibacillus lautus* por apertura del anillo.

El hecho de que las Gram negativas apenas manifiesten inactivación enzimática de los antibióticos plantea el empleo otras estrategias, como pueden ser la modificación de los objetivos, reducción de la permeabilidad o bombeo de eflujo.

Cabe resaltar que estas bacterias manifiestan resistencia frente a la daptomicina, una de las últimas clases de antibiótico aprobadas clínicamente.

En este estudio se han combinado técnicas tradicionales, como el cultivo bacteriano con exposición a antibióticos y la concentración mínima inhibitoria (CMI), con técnicas ómicas. Resulta impactante ver cómo las ómicas van más allá de conocer qué cepa presenta resistencia a ciertos antibióticos a determinada concentración, permitiendo dilucidar con exactitud qué mecanismo están empleando para eludir al fármaco en cuestión.

Recurrir a las técnicas clásicas, pese a haber logrado cumplir el propósito de la investigación, ha limitado el estudio a un pequeño conjunto de bacterias cultivables, obviando toda la información que aquellas bacterias no cultivables podrían haber arrojado si se hubiera realizado una secuenciación del genoma, lo cual podría haber enriquecido considerablemente los resultados del análisis.

En este último artículo se hallaron bacterias resistentes a los antimicrobianos comerciales actuales en muestras obtenidas de una zona aislada durante millones de años, por lo que, aunque es sabido que la exposición a estos fármacos ha aumentado la velocidad a la que se adquieren las resistencias (Knapp et al., 2010; Kohanski et al., 2010; Olesen et al., 2018; Thi et al., 2011), no podemos olvidar que son parte del proceso metabólico propio e innato de las bacterias, y es por ello que deben buscarse soluciones más allá del descubrimiento de nuevos antibióticos.

4.2. Evolución de los estudios de resistencia a antibióticos.

Con el avance de la tecnología y el desarrollo de nuevas técnicas, los estudios de resistencia a antibióticos han progresado incorporando diferentes procedimientos a los análisis. Esto ha permitido ampliar el conocimiento sobre los procesos bacterianos utilizados para eludir la acción de estos fármacos, siendo fundamental para la búsqueda de nuevos tratamientos y para establecer un control con el fin de evitar la propagación de las resistencias.

Tabla 4.1. Comparación de estudios de resistencia a antibióticos en diferentes etapas: antes de las técnicas ómicas, tras las primeras técnicas y en la actualidad. ARGs: Genes de resistencia a antibióticos. Elaboración propia.

	Pre-ómicas	Primeras técnicas	Actualidad
Artículo	The incidence and antibiotic resistance profiles of <i>Salmonella</i> spp. on Irish retail meat products (Duffy et al., 1999).	The Isolation of Antibiotic-Resistant <i>Salmonella</i> from Retail Ground Meats (White et al., 2001).	Characterization of the prevalence of <i>Salmonella</i> in different retail chicken supply modes using genome-wide and machine-learning analyses (Peng et al., 2024).
Metodología	- Cultivo bacteriano - Pruebas bioquímicas - Prueba de sensibilidad a antibióticos	- Cultivo bacteriano - Serotipificación - Prueba de sensibilidad a antibióticos - Fagotipificación - Electroforesis en gel de campo pulsado - PCR - Secuenciación de ADN	- Cultivo bacteriano - Serotipificación - Prueba de sensibilidad a antibióticos - Secuenciación del genoma completo (WGS) - Análisis filogenético -
Cepas	No consta	DT104, DT104b, DT208	253 cepas de <i>Salmonella</i>

ARGs	No consta	bla PSE-1, blaCMY-2, aadA1, aadA2, dfrXII, dfrXIII	59 genes de resistencia a antibióticos
Conclusiones	- 100% presentaba resistencia a rifampicina y sulfametoxazol. - 90,8% presentaba resistencia a sulfafurazol - 81,9% presentaba resistencia a estreptomina	- 85% presentaba resistencia a 1 antibiótico. - 53% presentaba resistencia a, al menos, 3 antibióticos. - 16% presentaba resistencia a ceftriaxona, tratamiento de elección.	- 86,17% de las cepas presenta resistencia a múltiples antibióticos (MDR) - 12,6% de las cepas presenta resistencia extendida (XDR)

En comparativa, el trabajo que utiliza métodos anteriores a la PCR es el que menos información obtiene. Las técnicas bioquímicas les permitieron identificar las diferentes especies de *Salmonella*, pero no sus cepas. En el artículo mencionan que muestras de la misma especie presentaban diferencias en los patrones de resistencia a antimicrobianos. Esto probablemente se deba a la presencia de varias cepas que poseen diferentes ARGs.

El estudio que emplea la PCR es capaz de identificar diferentes serotipos a partir de pruebas con bacteriófagos y serotipificación. Para diferenciar las cepas utilizaron la electroforesis en gel de campo pulsado, previa digestión con enzimas de restricción. Todas aquellas muestras que no presentaran más de 3 bandas diferentes en tamaño y posición se consideraron la misma cepa. Emplearon la PCR para amplificar las secuencias de dos genes de resistencia a antibióticos conocidos y secuenciaron los productos de la misma para identificar las variantes de estos genes.

El último artículo, aún partiendo de unas condiciones muy similares a los anteriores, consiguió ampliar considerablemente la información obtenida a partir de las cepas de *Salmonella* cultivadas. La secuenciación del genoma completo (WGS) permitió conocer todos los ARGs presentes en las bacterias a partir de diferentes programas informáticos especializados y bases de datos. Se estableció la filogenia de las cepas analizando los polimorfismos de un sólo nucleótido (SNPs) presentes.

4.3. Alternativas al uso de antibióticos frente a resistencias.

El constante aumento de las resistencias a antibióticos junto con el escaso descubrimiento de nuevos fármacos ha llevado a la búsqueda de nuevos tratamientos (Ghosh et al., 2019; MacNair et al., 2024), entre los que se encuentran el uso de antimicrobianos naturales, como extractos de plantas y aceites esenciales; anticuerpos, probióticos, nanopartículas, terapia fotodinámica, péptidos antimicrobianos o fagoterapia. En particular, estos dos últimos tratamientos, los péptidos antimicrobianos y la fagoterapia, han tenido un impulso significativo gracias a las técnicas ómicas, que han permitido una mejor comprensión y desarrollo de estas terapias innovadoras.

4.3.1. Péptidos antimicrobianos (AMP).

Los péptidos antimicrobianos son una alternativa fácil de producir y presentan características que los hacen aptos para este tipo de procedimientos, como su buena estabilidad térmica y su solubilidad en agua. Los AMPs tienen diversos mecanismos para combatir a las bacterias, mostrando propiedades tanto bacteriostáticas como bactericidas. Por ello, algunos antibióticos ya se basan en estas moléculas (Lei et al., 2019).

Con esta premisa, Sun et al. (2023) estudiaron el papel del péptido antiproteolítico R7I en la enteritis bacteriana murina. Se realizó un análisis del proteoma y metaboloma, y se observó que este péptido protegió al hígado y al intestino de los efectos de la inflamación. Además, reguló positivamente la actividad del transportador transmembrana, los procesos metabólicos de lípidos y moléculas

pequeñas, así como la biosíntesis de esteroides hepáticos y la degradación de ácidos grasos. Todo esto propició la digestión y la absorción en el intestino delgado.

Este tratamiento también influyó en la microbiota, reduciendo las bacterias patógenas como *Clostridia* y propiciando que bacterias comensales como *Odoribacteraceae* se establecieran, evitando así la proliferación de más patógenos por competencia de recursos.

La importancia de encontrar otros péptidos antimicrobianos funcionales ha propiciado el desarrollo de métodos predictivos que contrastan el impacto de los péptidos en los diferentes microorganismos, como puede verse en los trabajos de Burdukiewicz et al. (2020), Jan et al. (2022) y Yan et al. (2020). En todos ellos se realizaron exitosamente pruebas para comprobar la fiabilidad de las predicciones arrojadas por las plataformas que desarrollaron.

4.3.2. Fagoterapia.

El uso de bacteriófagos para el control microbiológico es un método innovador que ha sido posible gracias a las técnicas ómicas.

Pseudomonas aeruginosa AG1 (PaeAG1) es una cepa multirresistente que está clasificada como prioridad 1. En el estudio de Molina-Mora y García (2021), se realizó un estudio genómico comparado de esta cepa con la cepa de referencia PAO1. Con este fin, se realizó una secuenciación *de novo* mediante técnicas de lectura corta (Illumina) y de lectura larga (Oxford Nanopore Technology) y se vio que esta cepa resistente contenía, además del genoma de referencia:

- 57 islas genómicas que incluían 2 integrones completos de clase 1.
- 6 profagos.
- Elementos genéticos móviles.
- 250 factores de virulencia.
- 60 genes de resistencia a antibióticos (ARG).

Las islas genómicas son una parte del genoma bacteriano de la que se tienen evidencias de haber sido originadas por transferencia horizontal de genes.

Tras análisis de proteoma se observó que a concentraciones subinhibitorias de ciprofloxacina (CIP) apenas había variación respecto del control, a diferencia de otros antibióticos.

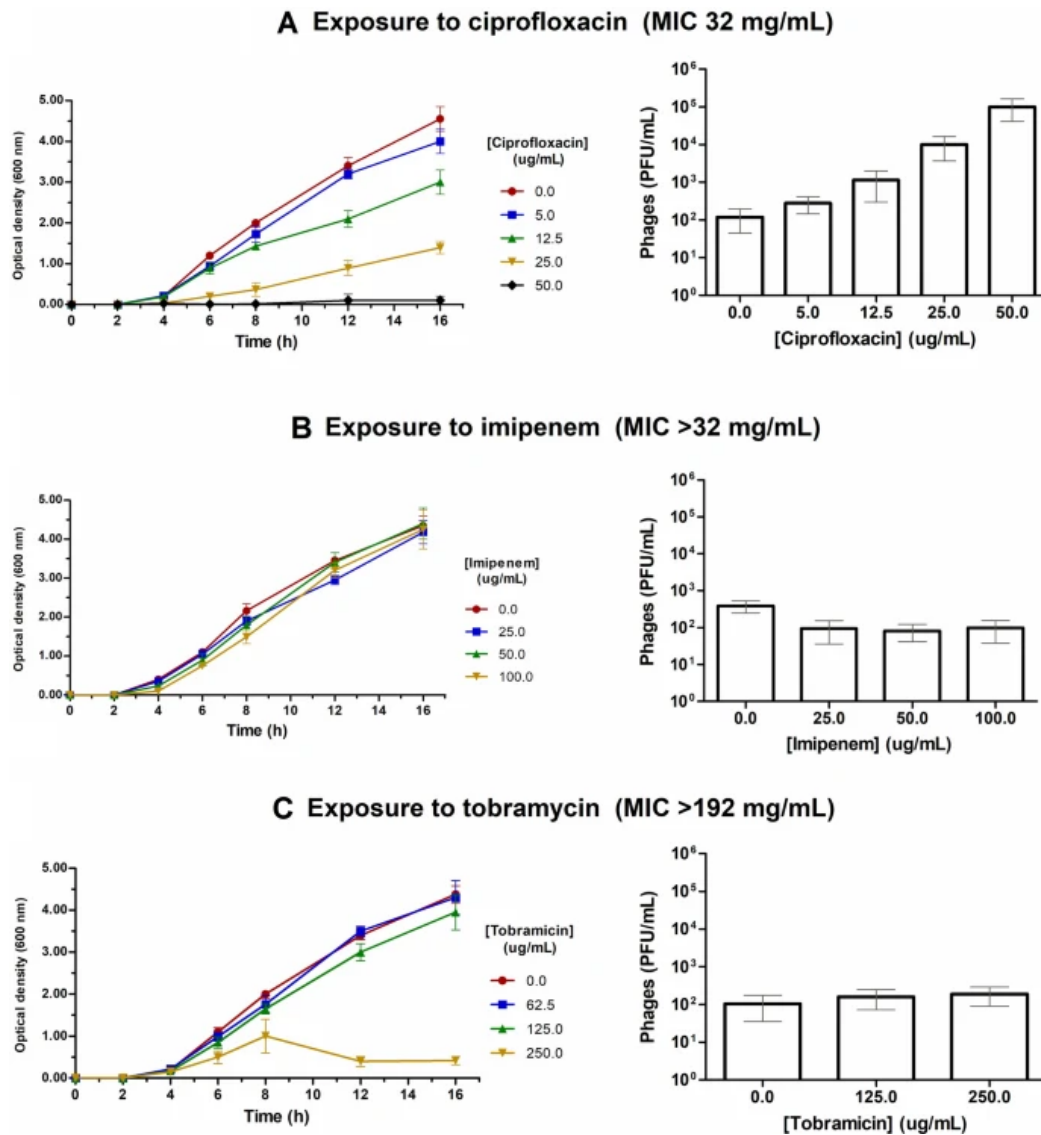


Figura 4.4. Curvas de crecimiento y ensayo de placas de fagos de PaeAG1 expuestos a diferentes antibióticos. Extraído de Molina-Mora y García, 2021.

Se realizaron dos análisis del transcriptoma: El primero consistió en la identificación del perturboma central, para poder conocer las variaciones en la expresión de genes ante situaciones de estrés, donde se vió una reducción del metabolismo, relacionado a la disminución del crecimiento bacteriano. En el segundo se llevó a cabo un perfil transcriptómico tras la exposición a CIP y se comparó con el

del perturboma, encontrando, además de los ya encontrados en el primer análisis, la manifestación de una inducción a fagos, que aumenta proporcionalmente al incrementar la concentración del antibiótico.

Este estudio es de gran utilidad para el tratamiento de esta cepa resistente. La ciprofloxacina (CIP) no provoca cambios en el proteoma respecto al control, y su administración a concentraciones subinhibitorias induce a la proliferación de fagos, por lo que se plantea buscar un tratamiento contra esta cepa resistente usando CIP y fagos modificados, puesto que al presentar secuencias de fagos en su genoma, estos no serán reconocidos como exógenos y serán incorporados con mayor facilidad.

En el trabajo de Hou et al. (2024), analizaron el efecto del fago SF02 en cepas de *Salmonella* y *E. coli*, encontrando que 33 de 42 cepas de *Salmonella* (77,3%) fueron lisadas por este fago. De las dos cepas utilizadas de *E. coli*, sólo una fue lisada. De estas 34 cepas, 23 presentaban resistencias a múltiples fármacos (MDR). Este fago es estable a temperaturas entre 30 y 60 °C, y a valores de pH entre 3 y 11.

En el análisis genómico, se encontraron 209 marcos de lectura abiertos (ORFs). Al comparar las secuencias con diferentes bases de datos se pudieron clasificar los ORFs en relación a su función. Tras el estudio filogenético se clasificó en la familia Ackermannviridae, género *Kuttervirus*. Además, en su secuencia no se encontraron genes de toxina ni de resistencia a antibióticos, por lo que su uso es seguro.

A

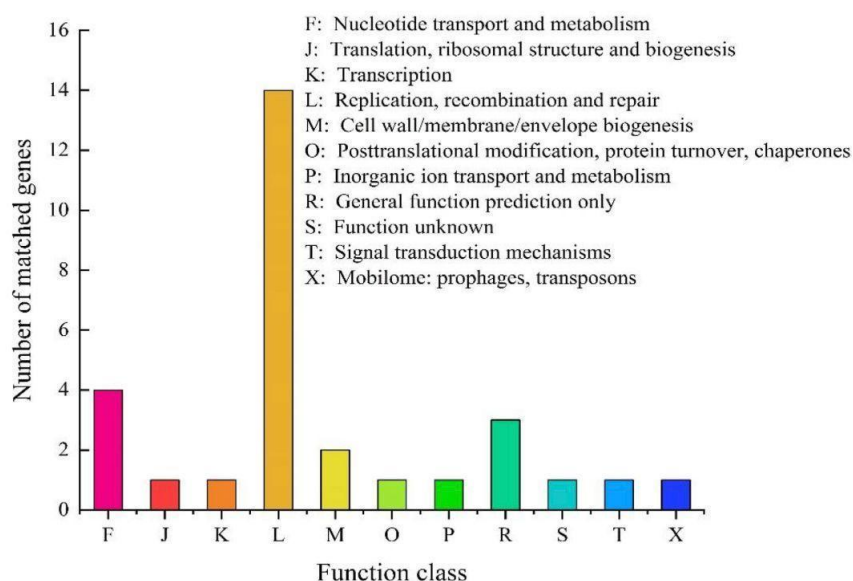


Figura 4.5. Genes de proteínas del fago SF02 clasificadas por su función. Extraído de Hou et al., 2024.

El hecho de ser un bacteriófago muy estable, sumado a la ausencia de genes de toxinas ni de resistencias a antimicrobianos, lo hace un candidato potencial para el control microbiológico de estas bacterias.

Otros estudios con fagos de esta familia (Guo et al., 2021; Islam et al., 2020; Y. Zhang et al., 2023) también sugieren que estos virus son grandes aliados frente a cepas de *Salmonella* y mantienen que su empleo en control microbiológico de alimentos es seguro.

La fagoterapia también ha sido empleada en la clínica cuando los tratamientos tradicionales no surtían efecto (McCallin et al., 2019). Un ejemplo de ello es el tratamiento a pacientes con fibrosis quística con infecciones pulmonares de *Mycobacterium abscessus*, donde se documentó la erradicación de la infección mediante lisis bacteriana. Además, esta bacteria no adquirió resistencia a los fagos durante el tratamiento (Dedrick et al., 2019; Nick et al., 2022).

La terapia con fagos es una de las alternativas a los antibióticos más prometedoras, ya que los virus son altamente específicos, lo que los convierte en una opción ideal para eliminar microorganismos patógenos concretos.

Con esta finalidad, Leite et al. (2018) crearon un modelo computacional predictivo a partir del genoma bacteriano y vírico presente en las bases de datos disponibles, con el objetivo de establecer relaciones entre los fagos y sus posibles hospedadores. Los datos de prueba obtuvieron una precisión de entre el 86 hasta casi el 90%, por lo que este tipo de modelos predictivos podrían ser grandes aliados en la búsqueda de nuevos tratamientos frente a cepas bacterianas resistentes.

5. CONCLUSIÓN

La resistencia a antibióticos es un grave problema actual que causa 700.000 muertes al año, siendo una de las principales preocupaciones de la sanidad mundial.

Las técnicas ómicas han demostrado tener un papel fundamental en los estudios de resistencia a antibióticos, proporcionando gran cantidad de información sobre estos procesos que sería imposible de obtener mediante las técnicas tradicionales.

La secuenciación del genoma bacteriano permite identificar todos los genes de resistencia a antibióticos presentes en las diferentes cepas bacterianas, posibilitando establecer prioridades en la investigación de nuevos tratamientos en función del riesgo que suponen para la salud pública.

El análisis del metaboloma es una valiosa herramienta para determinar el efecto que los antibióticos causan en el organismo. Del mismo modo, el estudio del transcriptoma permite observar la expresión génica ante situaciones de estrés como la exposición a los antimicrobianos. El proteoma, así como el estudio enzimático, permiten conocer qué tipo de transformaciones moleculares emplea la bacteria para inactivar cada antimicrobiano.

Además, las ómicas han permitido diferenciar las fuentes de propagación de las resistencias a partir del estudio de los genes de resistencia a antibióticos, posibilitando conocer cuáles son los tratamientos más eficaces en su eliminación, así como conocer cuáles de estos genes se enriquecen con estos procedimientos.

En su conjunto, las técnicas ómicas son grandes aliadas para conocer en profundidad los mecanismos por los cuales una bacteria resistente es capaz de eludir la acción de los antibióticos, así como dilucidar cuáles pueden ser los tratamientos efectivos frente a estos patógenos.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Aizat, W. M., Ismail, I., y Noor, N. M. (2018). Recent Development in Omics Studies. En W. M. Aizat, H.-H. Goh, y S. N. Baharum (Eds.), *Omics Applications for Systems Biology* (pp. 1-9). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-98758-3_1
2. Amarasiri, M., Sano, D., y Suzuki, S. (2020). Understanding human health risks caused by antibiotic resistant bacteria (ARB) and antibiotic resistance genes (ARG) in water environments: Current knowledge and questions to be answered. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 50(19), 2016-2059. <https://doi.org/10.1080/10643389.2019.1692611>
3. Aminov, R. I. (2010). A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. *Frontiers in Microbiology*, 1. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>
4. Arnold, B. J., Huang, I.-T., y Hanage, W. P. (2022). Horizontal gene transfer and adaptive evolution in bacteria. *Nature Reviews Microbiology*, 20(4), 206-218. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00650-4>
5. Barathe, P., Kaur, K., Reddy, S., Shriram, V., y Kumar, V. (2024). Antibiotic pollution and associated antimicrobial resistance in the environment. *Journal of Hazardous Materials Letters*, 5, 100105. <https://doi.org/10.1016/j.hazl.2024.100105>
6. Basile, F., Capaccia, C., Zampini, D., Biagetti, T., Diverio, S., y Guelfi, G. (2021). Omics Insights into Animal Resilience and Stress Factors. *Animals*, 11(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/ani11010047>
7. Bbosa, G. S., Mwebaza, N., Odda, J., Kyegombe, D. B., y Ntale, M. (2014). Antibiotics/antibacterial drug use, their marketing and promotion during the

- post-antibiotic golden age and their role in emergence of bacterial resistance. *Health*, 2014. <https://doi.org/10.4236/health.2014.65059>
8. Bennett, J. W., y Chung, K.-T. (2001). Alexander Fleming and the discovery of penicillin. En *Advances in Applied Microbiology* (Vol. 49, pp. 163-184). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0065-2164\(01\)49013-7](https://doi.org/10.1016/S0065-2164(01)49013-7)
 9. Bhullar, K., Waglechner, N., Pawlowski, A., Koteva, K., Banks, E. D., Johnston, M. D., Barton, H. A., y Wright, G. D. (2012). Antibiotic Resistance Is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome. *PLOS ONE*, 7(4), e34953. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034953>
 10. Boja, E. S., Kinsinger, C. R., Rodriguez, H., y Srinivas, P. (2014). Integration of omics sciences to advance biology and medicine. *Clinical Proteomics*, 11(1), 45. <https://doi.org/10.1186/1559-0275-11-45>
 11. Bouki, C., Venieri, D., y Diamadopoulos, E. (2013). Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in wastewater treatment plants: A review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 91, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.01.016>
 12. Burdukiewicz, M., Sidorczuk, K., Rafacz, D., Pietluch, F., Chilimoniuk, J., Rödiger, S., y Gagat, P. (2020). Proteomic Screening for Prediction and Design of Antimicrobial Peptides with AmpGram. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), Article 12. <https://doi.org/10.3390/ijms21124310>
 13. Camacho, L. A. (2023). Resistencia bacteriana, una crisis actual. *Revista Española de salud pública*, 97, e202302013.
 14. Chandra, N., Yashavantha Rao, H. C., Rakshith, D., Mithun, P. R., Nuthan, B. R., y Satish, S. (2018). Omics based approach for biodiscovery of microbial natural products in antibiotic resistance era. *Journal of Genetic Engineering*

- and Biotechnology*, 16(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jgeb.2018.01.006>
15. Chernov, V. M., Chernova, O. A., Mouzykantov, A. A., Lopukhov, L. L., y Aminov, R. I. (2019). Omics of antimicrobials and antimicrobial resistance. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 14(5), 455-468. <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1588880>
 16. Crandall, S. G., Gold, K. M., Jiménez-Gasco, M. del M., Filgueiras, C. C., y Willett, D. S. (2020). A multi-omics approach to solving problems in plant disease ecology. *PLOS ONE*, 15(9), e0237975. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237975>
 17. Dadgostar, P. (2019). Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infection and Drug Resistance*, 12, 3903-3910. <https://doi.org/10.2147/IDR.S234610>
 18. Dai, X., y Shen, L. (2022). Advances and Trends in Omics Technology Development. *Frontiers in Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.911861>
 19. D'Costa, V. M., King, C. E., Kalan, L., Morar, M., Sung, W. W. L., Schwarz, C., Froese, D., Zazula, G., Calmels, F., Debruyne, R., Golding, G. B., Poinar, H. N., y Wright, G. D. (2011). Antibiotic resistance is ancient. *Nature*, 477(7365), 457-461. <https://doi.org/10.1038/nature10388>
 20. Dedrick, R. M., Guerrero-Bustamante, C. A., Garlena, R. A., Russell, D. A., Ford, K., Harris, K., Gilmour, K. C., Soothill, J., Jacobs-Sera, D., Schooley, R. T., Hatfull, G. F., y Spencer, H. (2019). Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant Mycobacterium abscessus. *Nature Medicine*, 25(5), 730-733. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0437-z>

21. del Arco, J. (2014). Antibióticos: Situación actual. *Farmacia Profesional*, 28(5), 29-33.
22. Demain, A. L. (2006). From natural products discovery to commercialization: A success story. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 33(7), 486-495. <https://doi.org/10.1007/s10295-005-0076-x>
23. Demain, A. L. (2014). Importance of microbial natural products and the need to revitalize their discovery. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 41(2), 185-201. <https://doi.org/10.1007/s10295-013-1325-z>
24. Dionisio, F., Domingues, C. P. F., Rebelo, J. S., Monteiro, F., y Nogueira, T. (2023). The Impact of Non-Pathogenic Bacteria on the Spread of Virulence and Resistance Genes. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/ijms24031967>
25. Duffy, G., Cloak, O. M., O'Sullivan, M. G., Guillet, A., Sheridan, J. J., Blair, I. S., y McDowell, D. A. (1999). The incidence and antibiotic resistance profiles of *Salmonella* spp. On Irish retail meat products. *Food Microbiology*, 16(6), 623-631. <https://doi.org/10.1006/fmic.1999.0278>
26. Durand, G. A., Raoult, D., y Dubourg, G. (2019). Antibiotic discovery: History, methods and perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 53(4), 371-382. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.11.010>
27. Falagas, M. E., y Karageorgopoulos, D. E. (2008). Pandrug Resistance (PDR), Extensive Drug Resistance (XDR), and Multidrug Resistance (MDR) among Gram-Negative Bacilli: Need for International Harmonization in Terminology. *Clinical Infectious Diseases*, 46(7), 1121-1122. <https://doi.org/10.1086/528867>
28. Ghosh, C., Sarkar, P., Issa, R., y Haldar, J. (2019). Alternatives to Conventional Antibiotics in the Era of Antimicrobial Resistance. *Trends in*

- Microbiology*, 27(4), 323-338. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.12.010>
29. Giraldo-Hoyos, N. (2021). Historia de la penicilina: Más allá de los héroes, una construcción social. *Iatreia*, 34(2), Article 2. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.79>
30. Gou, M., Hu, H.-W., Zhang, Y.-J., Wang, J.-T., Hayden, H., Tang, Y.-Q., y He, J.-Z. (2018). Aerobic composting reduces antibiotic resistance genes in cattle manure and the resistome dissemination in agricultural soils. *Science of The Total Environment*, 612, 1300-1310. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.028>
31. Guo, Y., Li, J., Islam, Md. S., Yan, T., Zhou, Y., Liang, L., Connerton, I. F., Deng, K., y Li, J. (2021). Application of a novel phage vB_SalS-LPSTLL for the biological control of *Salmonella* in foods. *Food Research International*, 147, 110492. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110492>
32. Heuer, H., Schmitt, H., y Smalla, K. (2011). Antibiotic resistance gene spread due to manure application on agricultural fields. *Current Opinion in Microbiology*, 14(3), 236-243. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2011.04.009>
33. Hou, P.-F., Tang, R.-J., Huang, J., y Luo, D. (2024). Isolation, characterization and application of a novel polyvalent bacteriophage SF02 for the control of *Salmonella* and *Escherichia coli* O157:H7 in foods. *LWT*, 203, 116383. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2024.116383>
34. Hu, T., Chitnis, N., Monos, D., y Dinh, A. (2021). Next-generation sequencing technologies: An overview. *Human Immunology*, 82(11), 801-811. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.02.012>
35. Hutchings, M. I., Truman, A. W., y Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: Past,

- present and future. *Current Opinion in Microbiology*, 51, 72-80.
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
36. I.K., K., Kochhar, N., Ghosh, A., Shrivastava, S., Singh Rawat, V., Mondal Ghorai, S., Kaur Sodhi, K., James, A., y Kumar, M. (2023). Perspectives on systematic generation of antibiotic resistance with special emphasis on modern antibiotics. *Total Environment Research Themes*, 8, 100068.
<https://doi.org/10.1016/j.totert.2023.100068>
37. Islam, M. S., Zhou, Y., Liang, L., Nime, I., Yan, T., Willias, S. P., Mia, M. Z., Bei, W., Connerton, I. F., Fischetti, V. A., y Li, J. (2020). Application of a Broad Range Lytic Phage LPST94 for Biological Control of Salmonella in Foods. *Microorganisms*, 8(2), Article 2.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms8020247>
38. Jan, A., Hayat, M., Wedyan, M., Alturki, R., Gazzawe, F., Ali, H., y Alarfaj, F. K. (2022). Target-AMP: Computational prediction of antimicrobial peptides by coupling sequential information with evolutionary profile. *Computers in Biology and Medicine*, 151, 106311.
<https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.106311>
39. Jian, Z., Zeng, L., Xu, T., Sun, S., Yan, S., Yang, L., Huang, Y., Jia, J., y Dou, T. (2021). Antibiotic resistance genes in bacteria: Occurrence, spread, and control. *Journal of Basic Microbiology*, 61(12), 1049-1070.
<https://doi.org/10.1002/jobm.202100201>
40. Jiang, X., Ellabaan, M. M. H., Charusanti, P., Munck, C., Blin, K., Tong, Y., Weber, T., Sommer, M. O. A., y Lee, S. Y. (2017). Dissemination of antibiotic resistance genes from antibiotic producers to pathogens. *Nature Communications*, 8(1), 15784. <https://doi.org/10.1038/ncomms15784>

41. Knapp, C. W., Dolfing, J., Ehlert, P. A. I., y Graham, D. W. (2010). Evidence of Increasing Antibiotic Resistance Gene Abundances in Archived Soils since 1940. *Environmental Science & Technology*, 44(2), 580-587. <https://doi.org/10.1021/es901221x>
42. Kohanski, M. A., DePristo, M. A., y Collins, J. J. (2010). Sub-lethal antibiotic treatment leads to multidrug resistance via radical-induced mutagenesis. *Molecular cell*, 37(3), 311-320. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.01.003>
43. Lancini, G., y Parenti, F. (2013). *Antibiotics: An Integrated View*. Springer Science & Business Media.
44. Larsson, D. G. J., y Flach, C.-F. (2022). Antibiotic resistance in the environment. *Nature Reviews Microbiology*, 20(5), 257-269. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00649-x>
45. Leclercq, S. O., Wang, C., Sui, Z., Wu, H., Zhu, B., Deng, Y., y Feng, J. (2016). A multiplayer game: Species of Clostridium, Acinetobacter, and Pseudomonas are responsible for the persistence of antibiotic resistance genes in manure-treated soils. *Environmental Microbiology*, 18(10), 3494-3508. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13337>
46. Lederberg, J. (2000). Infectious History. *Science*, 288(5464), 287-293. <https://doi.org/10.1126/science.288.5464.287>
47. Lei, J., Sun, L., Huang, S., Zhu, C., Li, P., He, J., Mackey, V., Coy, D. H., y He, Q. (2019). The antimicrobial peptides and their potential clinical applications. *American Journal of Translational Research*, 11(7), 3919-3931. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091094>
48. Leite, D. M. C., Brochet, X., Resch, G., Que, Y.-A., Neves, A., y Peña-Reyes, C. (2018). Computational prediction of inter-species relationships through

- omics data analysis and machine learning. *BMC Bioinformatics*, 19(14), 420.
<https://doi.org/10.1186/s12859-018-2388-7>
49. Lerner, A., Matthias, T., y Aminov, R. (2017). Potential Effects of Horizontal Gene Exchange in the Human Gut. *Frontiers in Immunology*, 8.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01630>
50. Lewis, K. (2012). Recover the lost art of drug discovery. *Nature*, 485(7399), 439-440. <https://doi.org/10.1038/485439a>
51. Lewis, K. (2013). Platforms for antibiotic discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 12(5), 371-387. <https://doi.org/10.1038/nrd3975>
52. Lewis, K. (2020). The Science of Antibiotic Discovery. *Cell*, 181(1), 29-45.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.056>
53. Li, H., Zheng, X., Cao, H., Tan, L., Yang, B., Cheng, W., y Xu, Y. (2021). Reduction of antibiotic resistance genes under different conditions during composting process of aerobic combined with anaerobic. *Bioresource Technology*, 325, 124710. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.124710>
54. Lloyd, N. C., Morgan, H. W., Nicholson, B. K., y Ronimus, R. S. (2005). The Composition of Ehrlich's Salvarsan: Resolution of a Century-Old Debate. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(6), 941-944.
<https://doi.org/10.1002/anie.200461471>
55. MacNair, C. R., Rutherford, S. T., y Tan, M.-W. (2024). Alternative therapeutic strategies to treat antibiotic-resistant pathogens. *Nature Reviews Microbiology*, 22(5), 262-275. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00993-0>
56. McCallin, S., Sacher, J. C., Zheng, J., y Chan, B. K. (2019). Current State of Compassionate Phage Therapy. *Viruses*, 11(4), Article 4.
<https://doi.org/10.3390/v11040343>

57. McInnes, R. S., McCallum, G. E., Lamberte, L. E., y van Schaik, W. (2020). Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in the human gut microbiome. *Current Opinion in Microbiology*, 53, 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.02.002>
58. Miert, A. S. J. P. A. M. V. (1994). The sulfonamide-diaminopyrimidine story*. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 17(4), 309-316. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1994.tb00251.x>
59. Mindlin, S. Z., Soina, V. S., Petrova, M. A., y Gorlenko, Zh. M. (2008). Isolation of antibiotic resistance bacterial strains from Eastern Siberia permafrost sediments. *Russian Journal of Genetics*, 44(1), 27-34. <https://doi.org/10.1134/S1022795408010043>
60. Mohr, K. I. (2016). History of Antibiotics Research. En M. Stadler y P. Dersch (Eds.), *How to Overcome the Antibiotic Crisis: Facts, Challenges, Technologies and Future Perspectives* (pp. 237-272). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/82_2016_499
61. Molina-Mora, J. A., y García, F. (2021). Molecular Determinants of Antibiotic Resistance in the Costa Rican *Pseudomonas aeruginosa* AG1 by a Multi-omics Approach: A Review of 10 Years of Study. *Phenomix*, 1(3), 129-142. <https://doi.org/10.1007/s43657-021-00016-z>
62. Narad, P., y Kirthanashri, S. V. (2018). Introduction to Omics. En P. Arivaradarajan y G. Misra (Eds.), *Omics Approaches, Technologies And Applications: Integrative Approaches For Understanding OMICS Data* (pp. 1-10). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2925-8_1
63. Nathan, C. (2004). Antibiotics at the crossroads. *Nature*, 431(7011), 899-902. <https://doi.org/10.1038/431899a>

64. Nick, J. A., Dedrick, R. M., Gray, A. L., Vldar, E. K., Smith, B. E., Freeman, K. G., Malcolm, K. C., Epperson, L. E., Hasan, N. A., Hendrix, J., Callahan, K., Walton, K., Vestal, B., Wheeler, E., Rysavy, N. M., Poch, K., Caceres, S., Lovell, V. K., Hisert, K. B., ... Davidson, R. M. (2022). Host and pathogen response to bacteriophage engineered against *Mycobacterium abscessus* lung infection. *Cell*, 185(11), 1860-1874.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.024>
65. Nicolaou, K. C., y Rigol, S. (2018). A brief history of antibiotics and select advances in their synthesis. *The Journal of Antibiotics*, 71(2), 153-184. <https://doi.org/10.1038/ja.2017.62>
66. Olesen, S. W., Barnett, M. L., MacFadden, D. R., Brownstein, J. S., Hernández-Díaz, S., Lipsitch, M., y Grad, Y. H. (2018). The distribution of antibiotic use and its association with antibiotic resistance. *eLife*, 7, e39435. <https://doi.org/10.7554/eLife.39435>
67. Peng, J., Xiao, R., Wu, C., Zheng, Z., Deng, Y., Chen, K., Xiang, Y., Xu, C., Zou, L., Liao, M., y Zhang, J. (2024). Caracterización de la prevalencia de *Salmonella* en diferentes modos de suministro minorista de pollo mediante análisis de todo el genoma y de aprendizaje automático. *Food Research International*, 191, 114654. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.114654>
68. Peterson, E., y Kaur, P. (2018). Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Relationships Between Resistance Determinants of Antibiotic Producers, Environmental Bacteria, and Clinical Pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02928>
69. Pulido, M. R., García-Quintanilla, M., Gil-Marqués, M. L., y McConnell, M. J. (2016). Identifying targets for antibiotic development using omics technologies.

Drug Discovery Today, 21(3), 465-472.

<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.11.014>

70. Radford, E. J. (2018). Chapter Three—An Introduction to Epigenetic Mechanisms. En B. P. F. Rutten (Ed.), *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Vol. 158, pp. 29-48). Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2018.04.002>
71. Reygaert, W. C. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482-501.
<https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
72. Ribeiro da Cunha, B., Fonseca, L. P., y Calado, C. R. C. (2019). Antibiotic Discovery: Where Have We Come from, Where Do We Go? *Antibiotics*, 8(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8020045>
73. Ricroch, A. E. (2013). Assessment of GE food safety using ‘-omics’ techniques and long-term animal feeding studies. *New Biotechnology*, 30(4), 349-354.
<https://doi.org/10.1016/j.nbt.2012.12.001>
74. Roberts, M. C., y Schwarz, S. (2017). Tetracycline and Chloramphenicol Resistance Mechanisms. En D. L. Mayers, J. D. Sobel, M. Ouellette, K. S. Kaye, y D. Marchaim (Eds.), *Antimicrobial Drug Resistance: Mechanisms of Drug Resistance, Volume 1* (pp. 231-243). Springer International Publishing.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-46718-4_15
75. Rodrigues, A. G. (2020). Chapter 1—A brief introduction to microbiology and biotechnology. En A. G. Rodrigues (Ed.), *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering* (pp. 1-30). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64301-8.00001-9>
76. Sarethy, I. P., y Saharan, A. (2021). Genomics, proteomics and

- transcriptomics in the biological control of plant pathogens: A review. *Indian Phytopathology*, 74(1), 3-12. <https://doi.org/10.1007/s42360-020-00302-2>
77. Schneider, M. V., y Orchard, S. (2011). Omics Technologies, Data and Bioinformatics Principles. En B. Mayer (Ed.), *Bioinformatics for Omics Data: Methods and Protocols* (pp. 3-30). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-027-0_1
78. Singh, T. A., Singh, T., Boudh, S., y Shukla, P. (2020). 15—Understanding and combating the antibiotic resistance crisis. En P. Chowdhary, A. Raj, D. Verma, y Y. Akhter (Eds.), *Microorganisms for Sustainable Environment and Health* (pp. 315-328). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819001-2.00015-2>
79. Spagnolo, F., Trujillo, M., y Dennehy, J. J. (2021). Why Do Antibiotics Exist? *mBio*, 12(6), e01966-21. <https://doi.org/10.1128/mBio.01966-21>
80. Subbarayappa, B. V. (2001). The roots of ancient medicine: An historical outline. *Journal of Biosciences*, 26(2), 135-143. <https://doi.org/10.1007/BF02703637>
81. Sun, T., Liu, X., Su, Y., Wang, Z., Cheng, B., Dong, N., Wang, J., y Shan, A. (2023). The efficacy of anti-proteolytic peptide R7I in intestinal inflammation, function, microbiota, and metabolites by multi-omics analysis in murine bacterial enteritis. *Bioengineering & Translational Medicine*, 8(2), e10446. <https://doi.org/10.1002/btm2.10446>
82. Suravajhala, P., Kogelman, L. J. A., y Kadarmideen, H. N. (2016). Multi-omic data integration and analysis using systems genomics approaches: Methods and applications in animal production, health and welfare. *Genetics Selection Evolution*, 48(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s12711-016-0217-x>
83. Tenebro, C. P., Trono, D. J. V. L., Vicera, C. V. B., Sabido, E. M., Ysulat, J. A.,

- Macaspac, A. J. M., Tampus, K. A., Fabrigar, T. A. P., Saludes, J. P., y Dalisay, D. S. (2021). Multiple strain analysis of *Streptomyces* species from Philippine marine sediments reveals intraspecies heterogeneity in antibiotic activities. *Scientific Reports*, 11(1), 17544. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96886-4>
84. Thaller, M. C., Migliore, L., Marquez, C., Tapia, W., Cedeño, V., Rossolini, G. M., y Gentile, G. (2010). Tracking Acquired Antibiotic Resistance in Commensal Bacteria of Galápagos Land Iguanas: No Man, No Resistance. *PLOS ONE*, 5(2), e8989. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008989>
85. Thi, T. D., López, E., Rodríguez-Rojas, A., Rodríguez-Beltrán, J., Couce, A., Guelfo, J. R., Castañeda-García, A., y Blázquez, J. (2011). Effect of recA inactivation on mutagenesis of *Escherichia coli* exposed to sublethal concentrations of antimicrobials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(3), 531-538. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq496>
86. Tien, Y.-C., Li, B., Zhang, T., Scott, A., Murray, R., Sabourin, L., Marti, R., y Topp, E. (2017). Impact of dairy manure pre-application treatment on manure composition, soil dynamics of antibiotic resistance genes, and abundance of antibiotic-resistance genes on vegetables at harvest. *Science of The Total Environment*, 581-582, 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.12.138>
87. Toth, M., Smith, C., Frase, H., Mobashery, S., y Vakulenko, S. (2010). An Antibiotic-Resistance Enzyme from a Deep-Sea Bacterium. *Journal of the American Chemical Society*, 132(2), 816-823. <https://doi.org/10.1021/ja908850p>
88. Udikovic-Kolic, N., Wichmann, F., Broderick, N. A., y Handelsman, J. (2014). Bloom of resident antibiotic-resistant bacteria in soil following manure fertilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(42),

15202-15207. <https://doi.org/10.1073/pnas.1409836111>

89. Upmanyu, N., y Malviya, V. N. (2020). 18 - Antibiotics: Mechanisms of action and modern challenges. En P. Chowdhary, A. Raj, D. Verma, y Y. Akhter (Eds.), *Microorganisms for Sustainable Environment and Health* (pp. 367-382). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819001-2.00018-8>
90. Vailati-Riboni, M., Palombo, V., y Loor, J. J. (2017). What Are Omics Sciences? En B. N. Ametaj (Ed.), *Periparturient Diseases of Dairy Cows: A Systems Biology Approach* (pp. 1-7). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43033-1_1
91. Waksman, S. A. (1947). What is an Antibiotic or an Antibiotic Substance? *Mycologia*.
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00275514.1947.12017635>
92. Walsh, C., y Wencewicz, T. (2020). *Antibiotics: Challenges, Mechanisms, Opportunities*. John Wiley & Sons.
93. Wang, D., Zhang, L., Zou, H., y Wang, L. (2018). Secretome profiling reveals temperature-dependent growth of *Aspergillus fumigatus*. *Science China Life Sciences*, 61(5), 578-592. <https://doi.org/10.1007/s11427-017-9168-4>
94. Wang, F.-H., Qiao, M., Chen, Z., Su, J.-Q., y Zhu, Y.-G. (2015). Antibiotic resistance genes in manure-amended soil and vegetables at harvest. *Journal of Hazardous Materials*, 299, 215-221. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.05.028>
95. Wang, H., Sangwan, N., Li, H.-Y., Su, J.-Q., Oyang, W.-Y., Zhang, Z.-J., Gilbert, J. A., Zhu, Y.-G., Ping, F., y Zhang, H.-L. (2017). The antibiotic resistome of swine manure is significantly altered by association with the *Musca domestica* larvae gut microbiome. *The ISME Journal*, 11(1), 100-111.

<https://doi.org/10.1038/ismej.2016.103>

96. White, D. G., Zhao Shaohua, Sudler Robert, Ayers Sherry, Friedman Sharon, Chen Sheng, McDermott Patrick F., McDermott Shawn, Wagner David D., y Meng Jianghong. (2001). The Isolation of Antibiotic-Resistant Salmonella from Retail Ground Meats. *New England Journal of Medicine*, 345(16), 1147-1154. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010315>
97. Widmer, A. F. (2022). Emerging antibiotic resistance: Why we need new antibiotics! *Swiss Medical Weekly*, 152(4546), Article 4546. <https://doi.org/10.57187/smw.2022.40032>
98. Xi, C., Zhang, Y., Marrs, C. F., Ye, W., Simon, C., Foxman, B., y Nriagu, J. (2009). Prevalence of Antibiotic Resistance in Drinking Water Treatment and Distribution Systems. *Applied and Environmental Microbiology*, 75(17), 5714-5718. <https://doi.org/10.1128/AEM.00382-09>
99. Yadav, D., Tanveer, A., Malviya, N., y Yadav, S. (2018). Chapter 1 - Overview and Principles of Bioengineering: The Drivers of Omics Technologies. En D. Barh y V. Azevedo (Eds.), *Omics Technologies and Bio-Engineering* (pp. 3-23). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804659-3.00001-4>
100. Yan, J., Bhadra, P., Li, A., Sethiya, P., Qin, L., Tai, H. K., Wong, K. H., y Siu, S. W. I. (2020). Deep-AmPEP30: Improve Short Antimicrobial Peptides Prediction with Deep Learning. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 20, 882-894. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.05.006>
101. Yang, Y., Saand, M. A., Huang, L., Abdelaal, W. B., Zhang, J., Wu, Y., Li, J., Sirohi, M. H., y Wang, F. (2021). Applications of Multi-Omics Technologies for Crop Improvement. *Frontiers in Plant Science*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.563953>

102. Yoneyama, H., y Katsumata, R. (2006). Antibiotic Resistance in Bacteria and Its Future for Novel Antibiotic Development. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 70(5), 1060-1075. <https://doi.org/10.1271/bbb.70.1060>
103. Zamagni, G., Forni, S., Iavicoli, I., Guicciardi, S., Buonsenso, D., Ferrara, P., De Luca, M., Golinelli, D., Sanmarchi, F., Collatuzzo, G., Gemmi, F., Naghavi, M., Sabbatucci, M., y Monasta, L. (2024). Stime dell'antibiotico-resistenza in Italia e in Europa occidentale nel 2019: Un'analisi comparativa basata su MICROBE. *Epidemiologia E Prevenzione*, 48(1), 48-59. <https://doi.org/10.19191/EP24.1.A648.020>
104. Zhang, A.-N., Gaston, J. M., Dai, C. L., Zhao, S., Poyet, M., Groussin, M., Yin, X., Li, L.-G., van Loosdrecht, M. C. M., Topp, E., Gillings, M. R., Hanage, W. P., Tiedje, J. M., Moniz, K., Alm, E. J., y Zhang, T. (2021). An omics-based framework for assessing the health risk of antimicrobial resistance genes. *Nature Communications*, 12(1), 4765. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25096-3>
105. Zhang, L., Li, L., Sha, G., Liu, C., Wang, Z., y Wang, L. (2020). Aerobic composting as an effective cow manure management strategy for reducing the dissemination of antibiotic resistance genes: An integrated meta-omics study. *Journal of Hazardous Materials*, 386, 121895. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121895>
106. Zhang, Y., Zou, G., Islam, Md. S., Liu, K., Xue, S., Song, Z., Ye, Y., Zhou, Y., Shi, Y., Wei, S., Zhou, R., Chen, H., y Li, J. (2023). Combine thermal processing with polyvalent phage LPEK22 to prevent the *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* contamination in food. *Food Research International*, 165, 112454. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.112454>

107. Zhuang, M., Achmon, Y., Cao, Y., Liang, X., Chen, L., Wang, H., Siame, B. A., y Leung, K. Y. (2021). Distribution of antibiotic resistance genes in the environment. *Environmental Pollution*, 285, 117402. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117402>