

Bacteriófagos como alternativa terapéutica: Explorando su papel en la era de la resistencia antimicrobiana

David Heriberto Cruz Díaz,¹ Aldo Velázquez Zepeda,²
Jazmín Hernández Valdez³

Bacteriophages as a therapeutic alternative: Exploring their role in the era of antimicrobial resistance

Recibido: 30 de mayo de 2024

Aceptado: 3 de julio de 2024

Resumen

Un bacteriófago, también conocido como fago, es un virus que infecta y replica dentro de bacterias. La creciente amenaza de la resistencia bacteriana antimicrobiana, impulsada por el uso excesivo e inadecuado de antibióticos, ha generado un interés renovado en los bacteriófagos como una prometedora alternativa terapéutica en el campo de la fagoterapia. Estos virus, al ser efectivos contra bacterias y seguros para los seres humanos, han sido aplicados en la lucha contra microorganismos resistentes en todo el mundo, mostrando resultados prometedores en la mitigación de enfermedades infecciosas graves y el tratamiento de infecciones intratables mediante otros medios. En esta revisión se exponen los fundamentos esenciales de la fagoterapia y el mecanismo de acción de los bacteriófagos, explorando además las diversas aplicaciones de esta terapia en casos de estudio que abarcan diferentes enfermedades causadas por microorganismos en distintas regiones del mundo, destacando la eficacia demostrada hasta el momento, así como los desafíos encontrados en el desarrollo de esta prometedora terapia.

PALABRAS CLAVE

Fagoterapia, fagos, resistencia a antibióticos..

Abstract

A bacteriophage, also known as a phage, is a virus that infects and replicates within bacteria. The growing threat of antimicrobial bacterial resistance, driven by the excessive and inappropriate use of antibiotics, has generated renewed interest in bacteriophages as a promising therapeutic alternative in the field of phage therapy. These viruses, being effective against bacteria and safe for humans, have been applied in the fight against resistant microorganisms worldwide, showing promising results in mitigating severe infectious diseases and treating infections unmanageable by other means. This review presents the essential fundamentals of phage therapy and the mechanism of action of bacteriophages, also exploring the various applications of this therapy in case studies covering different diseases caused by microorganisms in various regions of the world, highlighting the demonstrated efficacy so far, as well as the challenges encountered in the development of this promising therapy.

KEY WORDS

Phage therapy, phages, antibiotic resistance.

¹Universidad Autónoma del Estado de México, México. ORCID: 0009-0008-8010-2766. dcruz002@alumno.uaemex.mx. ²Universidad Autónoma del Estado de México, México. ORCID: 0000-0002-0513-2622. avelazquez@uaemex.mx. ³Universidad Autónoma del Estado de México, México. ORCID: 0000-0002-2546-0391.

Introducción

La resistencia a los antimicrobianos en la actualidad se ha convertido en una amenaza emergente para la medicina moderna, disminuyendo la efectividad de los antibióticos y arriesgando el tratamiento de diversas infecciones. El avance de la producción y uso generalizado de antibióticos tanto en la salud humana y animal ha dejado consecuencias significativas en la sociedad y el mundo bacteriano.¹ La búsqueda de alternativas a los antimicrobianos se ha convertido en una prioridad urgente para abordar la crisis de salud pública, emergiendo una solución en la fagoterapia, un tratamiento fundamentado en el uso de virus, conocidos como bacteriófagos, los cuales infectan y destruyen selectivamente bacterias sin dañar a las células humanas. Esta modalidad terapéutica se ha reconocido por su precisión en atacar cepas bacteriana específicas y está ganando potencial para combatir la resistencia bacteriana.² Esta revisión pretende explorar el papel de los bacteriófagos en su aplicación como fagoterapia en los últimos 15 años, analizando críticamente la evidencia científica sobre el tratamiento con bacteriófagos como alternativa a los antibióticos en el campo del desarrollo actual de terapias contra la resistencia bacteriana en distintas partes del mundo, además de abordar los principios básicos de la fagoterapia, mecanismo de acción de los bacteriófagos, así como las ventajas y desafíos en su desarrollo e implementación terapéutica, además de la integración con enfoques convencionales de tratamiento.

Método

Se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos científicos relevantes sobre fagoterapia y resistencia bacteriana en bases de datos como Springerlink, Scielo, The Lancet, Taylor & Francis, Nature y Google Scholar. Buscando a través de términos clave en inglés y español como fagoterapia, bacteriófago, resistencia bacteriana, alternativas a antibióticos, resistencia a antibióticos, priorizando a aquellos artículos que fueran originales y que contenían los términos mencionados en su contenido, abordando el uso de la fagoterapia en entornos clínicos reales y recientes en los últimos 15 años, centrándose en la eficacia y potencial terapéutico de la terapia con bacteriófagos. Y descartando a aquellos que fueron patrocinados por empresas o provenientes de revistas depredadoras, que no tuvieran relación temática con el objetivo principal de esta revisión y sin disponibilidad en su totalidad, obteniendo así la selección de los artículos utilizados en esta revisión.

Desarrollo

Resistencia bacteriana: Un desafío global

La resistencia a los antibióticos contribuye significativamente a la prolongación de las estadías hospitalarias, aumentando los costos debido al fracaso de terapias iniciales.³ Este problema tiene sus raíces en la década de 1950, cuando se introdujo una amplia gama de antimicrobianos y se creía que prácticamente todas las infecciones bacterianas podían tratarse con éxito. Sin embargo, poco después surgieron resistencias a antibióticos por parte de patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Mycobacterium tuberculosis*, lo que obligó al mundo a abandonar esa concepción inicial.⁴ Aunque la resistencia a los antibióticos es un fenómeno natural en los microorganismos, el uso inadecuado de estos medicamentos agrava esta situación, debido a su consumo sin receta médica, incumplimiento de las pautas de administración como el horario de administración o infradosificación, ade-

más de la vigilancia inadecuada, falta de programas de prevención o la limitada capacidad de los laboratorios para detectar resistencia.⁶ Esto deriva en un aumento exponencial de microorganismos resistentes, tan solo en 2019 se reportaron 250,000 muertes en todo el mundo asociadas a con la resistencia a los antimicrobianos, siendo la bacteria Gram-negativa *Pseudomonas aeruginosa* identificada como prioritaria en la lista de microorganismos resistentes a antimicrobianos por la OMS, convirtiéndose en una amenaza global que requiere acción coordinada de diversos actores e instituciones para su control.^{7,34,38} La gravedad del problema se incrementa cuando un microorganismo presenta múltiples mecanismos de resistencia y tiene la capacidad de transmitirlos a otras bacterias.⁸ Los mecanismos de resistencia bacteriana abarcan tres categorías principales: la primera, la inactivación del antibiótico mediante enzimas como las betalactamasas y las carbapenemasas que hidrolizan antimicrobianos, en segundo lugar, las bacterias pueden modificar sus porinas para evitar la entrada de antibióticos o utilizar bombas de eflujo para expulsarlos. Y en tercer lugar, pueden alterar los puntos de acción de los antibióticos, complicando su efectividad. Estos mecanismos pueden coexistir en una bacteria, aún más el tratamiento antibiótico y el estudio de las resistencias bacterianas a los distintos antibióticos.⁹

¿Qué son los bacteriófagos y cómo funcionan?

Los bacteriófagos o fagos, constituyen una clase de virus con la capacidad de parasitar y lisar bacterias,¹⁰ son los virus más abundantes del planeta y están ampliamente distribuidos en todos los ecosistemas, desde los más cálidos hasta los más fríos.³ Estos virus presentan vida intracelular obligada, su tamaño es de 20 a 200 nanómetros y ejercen diversos efectos sobre las bacterias, que incluye la codificación de su producción de enzimas y toxinas, además de facilitar la transferencia de genes entre estas mismas.¹¹ Estos se clasifican de acuerdo con la morfología, siendo poliédricos, con o sin cola y filamentosos.^{11,36} Los bacteriófagos de estructura con cola son los más aislados, se componen de tres elementos fundamentales: una cápside que alberga el material genético, conteniendo en la mayoría de los casos ADN, una cola que actúa como conducto durante la infección para facilitar la transferencia del genoma hacia la célula huésped, y un sistema adhesivo especializado en el extremo de la cola, encargado de reconocer y penetrar la pared celular del huésped.^{12,37} Estos virus operan de manera similar a otros, se unen a la superficie bacteriana e inyectan su material genético y posteriormente, este material se replica utilizando los propios sistemas de reproducción de la bacteria, a través de dos ciclos principales, el lítico y el lisogénico, perpetuando la presencia de los bacteriófagos.¹³ Una vez que un bacteriófago se adhiere a un huésped susceptible, adopta una de dos estrategias de replicación: lítica o lisogénica. En la replicación lítica, el fago se une a una bacteria huésped susceptible, introduce su genoma en el citoplasma de la célula, y utiliza los ribosomas del huésped para fabricar sus proteínas, convirtiendo los recursos de la célula en genomas virales y proteínas de cápside, que se ensamblan en múltiples copias del fago original. A medida que la célula huésped muere, es lisada por acción de enzimas líticas virales denominadas lisinas, atacando el peptidoglicano de la pared celular, liberando los nuevos bacteriófagos para replicar el proceso.^{4,14} Mientras que, en el ciclo de replicación lisogénica, el fago también se une a un huésped susceptible e introduce su genoma en el citoplasma. Sin embargo, en lugar de replicación inmediata y lisis celular, el genoma del fago se integra en el cromosoma de la célula bacteriana o se mantiene como un elemento episomal, replicándose y transmitiéndose a las células bacterianas hijas sin causar su muerte.¹⁴ Esto implica la adaptación de mecanismos para sobrevivir en un nuevo ambiente, así como la adquisición de nuevos rasgos a través de la transferencia horizontal de genes.¹⁵

Fagoterapia

La fagoterapia representa un innovador enfoque terapéutico experimental que emplea bacteriófagos como armas antimicrobianas para combatir infecciones bacterianas debido a su capacidad para dirigirse selectivamente a los patógenos bacterianos y eliminarlos o debilitarlos, además de que ha adquirido importancia debido a su potencial para enfrentar la amenaza a la resistencia bacteriana.^{2,16}

Para iniciar una terapia con fagos, el primer paso es identificar la bacteria objetivo para seleccionar el fago adecuado, considerando el tipo de infección y su gravedad. La búsqueda del fago requiere el uso de una muestra correspondiente, donde una vez obtenida, se procede con un proceso de enriquecimiento, seguido de su deposición en una placa y purificación para eliminar endotoxinas bacterianas y otras impurezas potenciales. Esta purificación puede realizarse mediante filtración, extracción con 1-octanol o intercambio iónico. También es crucial considerar la vía de administración, ya que esto influirá en la formulación de los fagos para su uso, como en el caso de preparaciones tópicas, sistémicas o para nebulización.³⁹ Además, es necesario someter los fagos a un riguroso control de calidad que evalúe el tipo de fago, su pureza, seguridad y viabilidad.¹⁷ Las ventajas asociadas al uso de bacteriófagos los colocan como la alternativa principal para el tratamiento de enfermedades infecciosas, comparando con la terapia antibiótica estándar, dentro de estas ventajas se encuentran:

- Acción como agente bactericida.¹⁸
- Especificidad de ataque a bacterias.¹⁹
- Autodosificación debido a replicación.¹⁸
- Baja toxicidad inherente a bacteriófagos.¹⁸
- Impacto mínimo en la flora normal intestinal por especificidad.¹⁸
- Menor riesgo de desarrollo a resistencia por parte de bacterias.¹⁸
- Capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica.¹⁹
- Rapidez de aislamiento y facilidad de selección de nuevos bacteriófagos.¹⁹
- Versatilidad en formulación y vías de administración.¹⁸
- Eliminación de biofilms.¹⁹
- Menor impacto ambiental debido a su especificidad.¹⁸

Sin embargo, los bacteriófagos también presentan algunos inconvenientes:

- Cuidado para evitar desarrollo de factores de virulencia.²⁰
- Resistencia a un bacteriófago específico.²⁰
- Liberación de endotoxinas debido a lisis bacteriana.¹⁹
- Inactivación de bacteriófagos por reconocimiento del sistema inmune.¹⁹

La preocupación mundial sobre las limitaciones en el tratamiento de pacientes con infecciones causadas por bacterias resistentes a múltiples fármacos ha generado un interés renovado en los bacteriófagos. Estos virus se han extraído de las bacterias responsables de la infección para su uso como terapia, ya sea sola o en combinación con tratamientos antimicrobianos convencionales.¹¹

Aplicaciones de los bacteriófagos en la lucha contra la resistencia bacteriana

La terapia con bacteriófagos implica identificar y administrar bacteriófagos específicos para atacar bacterias patógenas concretas. Aunque la fagoterapia tiene más de cien años de experiencia, su potencial clínico inicial ha sido mayormente olvidado. La escasez de opciones de antibióticos para bacterias multirresistentes y los avances técnicos en la purificación de bacteriófagos han generado un renovado interés en esta terapia. Se han destacado informes de casos que muestran

el uso exitoso de la fagoterapia para combatir bacterias multirresistentes como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.²¹

Aslam et al., describieron a 3 casos de receptores de trasplante de pulmón con infecciones del tracto respiratorio inferior que fueron identificados como candidatos para terapia con fagos en la Universidad de California San Diego, el hospital de la Universidad de Pennsylvania y la Clínica Cleveland. Dos tenían infecciones de *P. aeruginosa* y uno de *B. dolosa*, todos resistentes a múltiples fármacos, cada uno fue tratado con cocteles de bacteriófagos distintos, para el caso 1 infectado con *P. aeruginosa*, se le administro un coctel de varios fagos, para el segundo caso también infectado con *P. aeruginosa* se le administro el coctel AB-PA01, y el tercer paciente infectado con *B. dolosa*, un solo fago lítico, aunque lamentablemente no sobrevivió, se atribuyó más a complicaciones por postesplenectomía y enfermedad hepática. Sin embargo, se encontró que la terapia con bacteriófagos fue bien tolerada y mostró mejoría clínica cuando se combinó con antibióticos, sin eventos adversos relacionados a la fagoterapia. En el paciente 2, se logró la erradicación microbiológica. Para el paciente 1 se desarrolló de resistencia a un bacteriófago, pero se superó con el uso de un enfoque personalizado, esta personalización puede ser de utilidad cuando los tratamientos convencionales no son efectivos, además de esto la terapia podría ayudar también en el cambio de patrones de susceptibilidad microbiana, mejorando la eficacia de los antibióticos.²¹

La aplicación de bacteriófagos y su resistencia es posible observarla en el caso de estudio analizado por Ferry et al., en el que se estudia el caso de un paciente de 74 años con melanoma tratado con antibiótico que desarrolló una bacteriemia debido a *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiples fármacos. Después de un tratamiento con antibióticos, desarrolló espondilodiscitis con absceso espinal con *P. aeruginosa* resistente a todos los antibióticos disponibles. Se intentó la terapia con bacteriófagos, pero la cepa resultó resistente a todos los bacteriófagos disponibles. Se estableció una colaboración entre universidades y hospitales en Suiza, Bélgica y Francia para identificar y administrar con éxito un cóctel personalizado de tres bacteriófagos al paciente, En un esfuerzo colaborativo, se planteó un enfoque combinado que implicaba el uso de fagos junto con una estrategia quirúrgica en la columna vertebral. Esta estrategia, aprobada tanto por el comité de ética del hospital como por la autoridad sanitaria nacional francesa, fue implementada con el consentimiento informado del paciente. La estrategia quirúrgica se dividía en dos fases distintas, tratar la infección de manera efectiva inicialmente y luego proceder con la reconstrucción de la zona afectada. En la primera etapa, se realizó una cirugía abierta que implicó el desbridamiento de los discos vertebrales infectados, junto con la administración local de un cóctel de fagos específicamente preparado y una estabilización parcial de la columna para prevenir complicaciones neurológicas. Además, se administraron antibióticos sistémicos para combatir la infección de manera más amplia. La segunda etapa se centró en la reconstrucción de la columna vertebral. A pesar de la presencia de una infección temporal por *Clostridioides difficile*, el paciente experimentó una mejora significativa y continuó su recuperación sin signos de infección persistente. Trágicamente, falleció más tarde debido a complicaciones relacionadas con una neumonía grave por COVID-19.²² A pesar de esto, se concluyó que la fagoterapia personalizada podría ser útil para tratar infecciones óseas difíciles, especialmente cuando los antibióticos no funcionan.²²

En China, la aplicación de bacteriófagos contra *Pseudomonas aeruginosa* también ha sido reportada. Chen et al., presentaron un caso de estudio de un paciente masculino de 68 años que desarrolló empiema asociado a fistula broncopleurales y neumonía causada por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos, presentando tos intermitente, esputo crónico y hemoptisis recurrente. El método aplicado para el tratamiento consistió en la selección de un coctel de bacteriófagos PA3 y PA18, se prepararon, purificaron y evaluaron para endotoxinas antes de ser

almacenados a 4° C para su uso. Durante la terapia, los bacteriófagos se administraron mediante nebulización dos veces al día e inyección intrapleural una vez al día, complementada con antibióticos intravenosos. Aunque persistió la presencia de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos en muestras de líquido pleural, se observó una mejoría clínica gradual en el paciente. Se registró una disminución progresiva de los marcadores inflamatorios y una mejora significativa en las radiografías pulmonares. La respuesta favorable al tratamiento se reflejó en la reducción del volumen de líquido pleural y disminución de las consolidaciones pulmonares. La terapia con bacteriófagos fue bien tolerada y se asoció con una mejoría clínica significativa en el paciente, sin embargo, también se destacó la optimización de la entrega local de bacteriófagos para una eficacia terapéutica óptima.²³

Otras bacterias también han sido tratadas con éxito utilizando los fagos, como *Mycobacterium Chelonae*, una micobacteria de rápido crecimiento que no causa tuberculosis.²⁴ Little y colaboradores documentaron un caso de infección cutánea diseminada por *M. Chelonae* refractaria en un paciente con artritis seronegativa en tratamiento con tofacitinib, en combinación con terapia antimicrobiana y quirúrgica, además de la aplicación de un único bacteriófago. El paciente fue un hombre de 56 años con problemas médicos previos, desarrolló nuevas lesiones nodulares en su brazo, acompañadas de síntomas generales. Posteriormente, se le diagnosticó una infección por *M. chelonae*. A pesar de varios intentos de tratamiento, las lesiones persistieron y desarrolló artritis séptica. Debido a la resistencia de la infección, se consideró la terapia con bacteriófagos como una opción.²⁴ Para la selección del bacteriófago se utilizó un aislado de *M. Chelonae*, para buscar fagos terapéuticos. Un fago único, denominado Muddy, demostró ser eficaz, matando la bacteria en diferentes concentraciones, además mostró una reproducción rápida, buena estabilidad y se ha comprobado su eficacia en infecciones causadas por *M. abscessus*. Posteriormente, se obtuvo la aprobación regulatoria e institucional para la administración intravenosa de bacteriófagos del comité de revisión institucional del Massachusetts General Hospital/Brigham and Women's Hospital y de la FDA mediante una solicitud de acceso ampliado para un solo paciente.²⁴ Un mes antes de inicio de la terapia con bacteriófagos, el paciente continuó su tratamiento antibiótico, además se sometió a una cirugía para la reducción de tamaño de lesiones cutáneas, mostrando abundantes granulomas necrotizantes que dieron positivo a bacilos ácido-alcohol resistentes en tinción. Al aplicar el tratamiento con el bacteriófago, el paciente experimentó efectos secundarios leves como enrojecimiento y escalofríos, sin embargo, su condición en general mejoró notablemente, las lesiones cutáneas disminuyeron tanto en tamaño como en inflamación, pero los análisis de laboratorio revelaron una respuesta inmunitaria contra el fago administrado. Se consideró terapia inmunosupresora, debido a brotes intermitentes de artritis seronegativa y por la respuesta inmune mencionada. Se continuó la administración de bacteriófagos y antibióticos y posteriormente el inicio de los tratamientos inmunosupresores adicionales, con el objetivo de suspender el bacteriófago y posteriormente los antibióticos.²⁴ Este caso muestra como la terapia con bacteriófagos se presenta como una estrategia prometedora para tratar infecciones bacterianas resistentes provocadas por micobacterias no tuberculosas, aunque se presentaron desafíos logísticos y riesgos de desarrollo de anticuerpos neutralizantes, estos resultados sugieren que la terapia con bacteriófagos puede representar una opción terapéutica valiosa para infecciones multirresistentes, aunque es necesaria la investigación para la determinación del efecto de la respuesta inmunitaria del cuerpo humano sobre la eficacia de la terapia con bacteriófagos.^{24,40}

Las infecciones del tracto urinario son una de las enfermedades más comunes causadas por microbios. La situación se agrava por el aumento global de la resistencia a los antibióticos, haciendo urgente la búsqueda de alternativas terapéuticas más efectivas y tolerables, entre ellos el uso de la fagoterapia.²⁵ En un estudio realizado en Georgia, se aislaron 41 cepas de *E. coli* y 9 de *K. pneumoniae*, de la orina de

pacientes que padecen infecciones del tracto urinario, pertenecientes a 22 mujeres y 28 hombres con edades de entre 25 a 80 años. Las cepas de *E. coli* presentaron al menos 18 perfiles diferentes de resistencia a antibióticos. Las cepas de *K. pneumoniae* presentaron al menos siete perfiles diferentes de resistencia a antibióticos. Posteriormente, estas cepas fueron sometidas a pruebas *in vitro* para determinar su susceptibilidad a los bacteriófagos que provenían tanto de cócteles de bacteriófagos disponibles comercialmente registrados en Georgia, como de la colección de bacteriófagos del Instituto George Eliava de Bacteriófagos, Microbiología y Virología. La detección *in vitro* de cepas bacterianas se realizó mediante el método de prueba puntual y los experimentos se llevaron a cabo tres veces por diferentes grupos de científicos, concluyendo que la actividad lítica de los cócteles comerciales de bacteriófagos en las 41 cepas de *E. coli* varió entre 66 % (bacteriófago Pyo) y 93 % (bacteriófago Enko). Después de la adaptación del cóctel de bacteriófagos Pyo, su actividad lítica aumentó de 66 a 93 %, y solo una cepa de *E. coli* permaneció resistente. Un bacteriófago de la colección de Eliava pudo lisar todas las 9 cepas de *K. pneumoniae*, por tanto, considerando la notable capacidad lítica y el potencial para mejorar la resistencia mediante la adaptación directa de bacteriófagos, como se ha evidenciado en este estudio, la terapia con bacteriófagos emerge como una prometedora alternativa para tratar las infecciones del tracto urinario.²⁵

La aplicación de bacteriófagos también se ha extendido al tratamiento de pacientes con quemaduras, ya que las infecciones de heridas son la principal causa de sepsis en pacientes quemados y aumentan la morbilidad y mortalidad.²⁶ Jault et al., llevaron a cabo un ensayo clínico en nueve centros de quemaduras en hospitales de Francia y Bélgica, se llevó a cabo un ensayo de fase aleatorizado, controlado y doble ciego, en el que se reclutaron pacientes con quemaduras infectadas. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento estándar, que consistió en una crema de sulfadiazina de plata, o bien, un cóctel de bacteriófagos específicos contra *P. aeruginosa*. Se evaluó la eficacia de los tratamientos mediante la medición del tiempo necesario para reducir la carga bacteriana en las heridas en al menos dos cuadrantes. Se encontró que el tratamiento con bacteriófagos tuvo una eficacia inferior en comparación con el tratamiento estándar, ya que la reducción de la carga bacteriana fue más lenta. Además, de que la concentración de bacteriófagos administrada a los pacientes fue inferior a la esperada, lo que podría haber contribuido a la falta de eficacia. Aunque se observaron menos eventos adversos en el grupo tratado con bacteriófagos en comparación con el grupo tratado con el estándar, no hubo una diferencia significativa en la mortalidad entre los grupos, lamentablemente un participante en cada grupo murió después del seguimiento, ninguno relacionado con el tratamiento.

Estos hallazgos sugieren que, a pesar del interés en el uso de bacteriófagos como una alternativa a los antibióticos, se necesitan más estudios para determinar principalmente la dosis óptima, debido a que en concentraciones muy bajas, el bacteriófago disminuyó la carga bacteriana en las heridas de quemaduras a un ritmo más lento que el estándar.²⁶ Este fenómeno de reducida eficacia debido a concentraciones de dosis bajas de bacteriófagos también fue observado por Sarker et al. en 2016, el estudio investigó la viabilidad y eficacia de la terapia con fagos como tratamiento para la diarrea bacteriana aguda en niños hospitalizados en Bangladesh, utilizando dos tipos de fagos: fagos similares a un bacteriófago denominado T4 y un producto comercial ruso de colifagos, además de un grupo control que recibió un placebo. Se observaron varios aspectos durante el estudio: el primero fue la seguridad de la administración oral para los niños, ya que no se observaron eventos adversos relacionados con la aplicación de fagos, además se observó que los niveles de fagos en las heces aumentaron en los niños que recibieron tratamiento, pero no se observó una replicación significativa de los fagos en el intestino, el segundo aspecto fue que una parte significativa de los niños tenía diarrea causada por *E. coli* enterotoxigénica, además se detectaron otros patógenos bacterianos como *Strepto-*

coccus, aunque la secuenciación del genoma no identificó genes de virulencia en estas bacterias. A pesar de la administración de fagos, no se observó una mejora significativa en los síntomas de la diarrea ni en otros parámetros clínicos medidos, en comparación con el grupo de control que recibió atención estándar. Los investigadores sugieren que puede ser necesario ajustar la dosis de fagos o comprender mejor cómo interactúan estos y las bacterias en el cuerpo para lograr mejores resultados en la terapia con fagos en este caso.²⁷

El empleo de la fagoterapia en medicina ha enfrentado y seguirá enfrentando importantes limitaciones; no obstante, la crisis de la terapia antibiótica tradicional, junto con la variedad de estudios que demuestran su efectividad y seguridad son factores cruciales para impulsar nuevas líneas de investigación en este campo.²⁸

Perspectivas futuras sobre la fagoterapia

La investigación adicional en este ámbito probablemente resultará en el hallazgo de nuevas aplicaciones innovadoras de terapias combinadas que empleen bacteriófagos, en lugar de sugerir que los bacteriófagos reemplacen a los antibióticos, además del estudio de la respuesta inmune humoral en humanos y su efecto sobre la efectividad de esta terapia.^{29,40} Bajo el marco regulatorio actual, los bacteriófagos no existen debido a la falta de ensayos clínicos, pero para realizar estos ensayos se necesita una existencia regulatoria, además de la falta de métodos confiables de producción de bacteriófagos, caracterización y métodos de bioingeniería seguros para la optimización de propiedades de bacteriófagos.^{31,35} La terapia con fagos necesita que una industria dedicada se comprometa a producir fagos que cumplan con los estándares de seguridad y calidad.³⁰

Además, el surgimiento de endolisinas también podrían ser consideradas como un candidato prometedor para su implementación como herramienta de biocontrol contra bacterias.³² Las endolisinas fágicas, o simplemente lisinas, son enzimas producidas por bacteriófagos que degradan la pared celular bacteriana con rapidez, liberando así la progenie de los fagos.³³

Conclusiones

La fagoterapia se presenta como una estrategia terapéutica innovadora y experimental que utiliza bacteriófagos como armas contra infecciones bacterianas. Esta aproximación representa un avance significativo en la búsqueda de alternativas para combatir las enfermedades bacterianas, ofreciendo nuevas esperanzas para pacientes con infecciones que no responden a los antibióticos convencionales. La combinación de bacteriófagos y antibióticos representa una estrategia prometedora en la lucha contra infecciones bacterianas. Al aprovechar las ventajas de ambas terapias, como la especificidad de los bacteriófagos y la amplitud de los antibióticos, esta aproximación ofrece la posibilidad de maximizar la eficacia del tratamiento y superar la resistencia bacteriana. Sin embargo, se requiere una investigación continua para comprender mejor las interacciones entre estos agentes y optimizar su uso clínico.

Financiamiento

Los autores afirman que no recibieron ningún tipo de financiamiento para llevar a cabo este artículo.

Conflictos de intereses

Los autores manifiestan que no tienen ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Brives C, Pourraz J. Phage therapy as a potential solution in the fight against AMR: obstacles and possible futures. Palgrave Communications 2020 6:1 [Internet]. 2020 May 19;6(1):1–11. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41599-020-0478-4>
2. Perret Gentil Rue Gabrielle. ANTIBIORÉSISTANCE : UN PATIENT SAUVÉ PAR LES BACTÉRIOPHAGES [Internet]. Available from: www.hug.ch
3. Sharma S, Chatterjee S, Datta S, Prasad R, Dubey D, Prasad RK, et al. Bacteriophages and its applications: an overview. Folia microbiologica [Internet]. 2017 Jan 1;62(1):17–55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718043/>
4. Cabalceta HÁ, Ocampo OS. Bacteriófagos: terapia alternativa para el control de infecciones bacterianas. Gestión en Salud y Seguridad Social [Internet]. 2022 Nov 19;1(1):e00000–e00000. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/ojsalud/index.php/gestion/article/view/179>
5. Becerra G, Plascencia A, Luévanos A, Domínguez M, Hernández I. Mecanismo de resistencia a antimicrobianos en bacterias. Enfermedades Infecciosas y Microbiología [Internet]. 2009;29(2):70–6. Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=26739>
6. Fariña N. Bacterial resistance. A global public health problem with difficult solution. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud [Internet]. 2016 Apr 27;14(1). Disponible en: <http://archivo.bc.una.py/index.php/RIC/article/view/697>
7. Camou T, Zunino P, Hortal M. Alarma por la resistencia a antimicrobianos: situación actual y desafíos. Rev Méd Urug [Internet]. 2017;33(4):277–84. Disponible en: http://www.rmu.org.uy/revista/proximo/rmu33-4_889_camou-alarma.pdf
8. Valenzuela B MT, Prat M MS, Santolaya De P ME, Sakurada Z A, García C P, González A P, et al. Implementación de una red nacional para la vigilancia de resistencia de agentes patógenos a antimicrobianos según síndromes clínicos. Revista chilena de infectología [Internet]. 2003;20(2):119–25. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003000200006&lng=es&nrm=iso&tng=es
9. Acosta RG, Vargas CM. Mecanismos de resistencia bacteriana. Diagnóstico [Internet]. 2018 Jan 21;57(2):82–6. Disponible en: <https://revistadiagnostico.fihu.org.pe/index.php/diagnostico/article/view/82>
10. Dehnhardt WL, Ledermann W. Antagonismo microbiano en la terapia de las enfermedades infecciosas. Revista chilena de infectología [Internet]. 2013 May;30(4):446–50. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000400015&lng=es&nrm=iso&tng=es
11. Domínguez Navarrete N, Domínguez Navarrete N. Bacteriófagos. Revista de la Facultad de Medicina Humana [Internet]. 2020 Jan 15;20(1):164–5. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312020000100164&lng=es&nrm=iso&tng=en
12. White HE, Orlova E v, White HE, Orlova E v. Bacteriophages: Their Structural Organisation and Function. Bacteriophages - Perspectives and Future [Internet]. 2019 May 21; Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/66740>
13. Pieras López M. Mecanismos moleculares en el desarrollo de resistencia a antimicrobianos: alternativas al uso de antibióticos. 2019 May 28; A Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/16683>
14. Kasman LM, Porter LD. Bacteriophages. Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition [Internet]. 2022 Sep 26;280–3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493185/>
15. Boyd EF. Bacteriophage-Encoded Bacterial Virulence Factors and Phage-Pathogenicity Island Interactions. Advances in Virus Research [Internet]. 2012 Jan 1; 82:91–118. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780123946218000145>
16. Astudillo Skliarova IE. FAGOTERAPIA: UNA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA PROMETEDORA CUANDO LOS ANTIBIÓTICOS NO FUNCIONAN. La Ciencia

- al Servicio de la Salud y la Nutrición [Internet]. 2023 Aug 4;14(2):37–44. Disponible en: <http://revistas.esPOCH.edu.ec/index.php/cssn/article/view/825>
17. Costoya Maneiros M. La fagoterapia como alternativa a los antibióticos. 2023; Disponible en: <https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/33430>
18. Loc-Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. Bacteriophage [Internet]. 2011 Mar;1(2):111. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278648/>
19. Rodríguez de la Sierra P. La fagoterapia como alternativa terapéutica. 2020; Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/handle/915/19979>
20. García Suárez P, Rodríguez González A. Ventajas e inconvenientes de los bacteriófagos y enzibióticos. Albéitar: publicación veterinaria independiente, ISSN 1699-7883, N° 214, 2018, págs 4-6 [Internet]. 2018;(214):4–6. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6375899>
21. Aslam S, Courtwright AM, Koval C, Lehman SM, Morales S, Furr CLL, et al. Early clinical experience of bacteriophage therapy in 3 lung transplant recipients. American Journal of Transplantation [Internet]. 2019 Sep 1;19(9):2631–9. Disponible en: <http://www.amjtransplant.org/article/S1600613522092383/fulltext>
22. Ferry T, Kolenda C, Laurent F, Leboucher G, Merabishvili M, Djebara S, et al. Personalized bacteriophage therapy to treat pandrug-resistant spinal *Pseudomonas aeruginosa* infection. Nature Communications 2022 13:1 [Internet]. 2022 Jul 22;13(1):1–6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-31837-9>
23. Chen P, Liu Z, Tan X, Wang H, Liang Y, Kong Y, et al. Bacteriophage therapy for empyema caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Bioscience trends [Internet]. 2022;16(2):158–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35444073/>
24. Little JS, Dedrick RM, Freeman KG, Cristinziano M, Smith BE, Benson CA, et al. Bacteriophage treatment of disseminated cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection. Nature Communications 2022 13:1 [Internet]. 2022 May 3;13(1):1–7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-29689-4>
25. Sybesma W, Zbinden R, Chanishvili N, Kutateladze M, Chkhotua A, Ujmajuridze A, et al. Bacteriophages as potential treatment for urinary tract infections. Frontiers in Microbiology [Internet]. 2016 Apr 11;7(APR):183439. Disponible en: www.frontiersin.org
26. Jault P, Leclerc T, Jennes S, Pirnay JP, Que YA, Resch G, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. The Lancet Infectious Diseases [Internet]. 2019 Jan 1;19(1):35–45. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S1473309918304821/fulltext>
27. Sarker SA, Sultana S, Reuteler G, Moine D, Descombes P, Charton F, et al. Oral Phage Therapy of Acute Bacterial Diarrhea With Two Coliphage Preparations: A Randomized Trial in Children From Bangladesh. EBioMedicine [Internet]. 2016 Feb 1;4:124–37. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S2352396415302516/fulltext>
28. Tamariz JH, Lezameta L, Guerra H. Staphylococcus aureus METICILINO RESISTENTE EN RATONES PHAGOTHERAPY FACED WITH Staphylococcus aureus METHICILIN RESISTANT INFECTIONS IN MICE. Rev peru med exp salud publica [Internet]. 2014;31:69–77. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000100010
29. Gordillo Altamirano FL, Kostoulas X, Subedi D, Korneev D, Peleg AY, Barr JJ. Phage-antibiotic combination is a superior treatment against *Acinetobacter baumannii* in a preclinical study. eBioMedicine [Internet]. 2022 Jun 1;80. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S2352396422002262/fulltext>
30. Pirnay JP, Blasdel BG, Bretaudeau L, Buckling A, Chanishvili N, Clark JR, et al. Quality and safety requirements for sustainable phage therapy products. Pharmaceutical Research [Internet]. 2015 Jul 30;32(7):2173–9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11095-014-1617-7>

31. Merabishvili M, Pirnay JP, Verbeken G, Chanishvili N, Tediashvili M, Lashkhi N, et al. Quality-controlled small-scale production of a well-defined bacteriophage cocktail for use in human clinical trials. *PloS one* [Internet]. 2009 Mar 20;4(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19300511/>
32. Kim S, Lee DW, Jin JS, Kim J. Antimicrobial activity of LysSS, a novel phage endolysin, against *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of global antimicrobial resistance* [Internet]. 2020 Sep 1;22:32–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32006750/>
33. 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. *Antimicrobial agents and chemotherapy* [Internet]. 2017 Jun 1;61(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28348152/>
34. Würstle S, Lee A, Kortright KE, Winzig F, An W, Stanley GL, et al. Optimized preparation pipeline for emergency phage therapy against *Pseudomonas aeruginosa* at Yale University. *Scientific reports* [Internet]. 2024 Dec 1;14(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38302552/>
35. Emslander Q, Vogeles K, Braun P, Stender J, Willy C, Joppich M, et al. Cell-free production of personalized therapeutic phages targeting multidrug-resistant bacteria. *Cell chemical biology* [Internet]. 2022 Sep 15;29(9):1434–1445.e7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35820417/>
36. Ackermann HW. Phage classification and characterization. *Methods in molecular biology* (Clifton, NJ) [Internet]. 2009;501:127–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19066817/>
37. Ackermann HW. 5500 Phages examined in the electron microscope. *Archives of virology* [Internet]. 2007 Feb;152(2):227–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17051420/>
38. Rodriguez-Gonzalez RA, Leung CY, Chan BK, Turner PE, Weitz JS. Quantitative Models of Phage-Antibiotic Combination Therapy. *mSystems* [Internet]. 2020 Feb 11;5(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32019835/>
39. Köhler T, Luscher A, Falconnet L, Resch G, McBride R, Mai QA, et al. Personalized aerosolised bacteriophage treatment of a chronic lung infection due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Nature Communications* 2023 14:1 [Internet]. 2023 Jun 27;14(1):1–10. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-39370-z>
40. Zaczek M, Łusiak-Szelachowska M, Jończyk-Matysiak E, Weber-Dabrowska B, Miedzybrodzki R, Owczarek B, et al. Antibody Production in Response to Staphylococcal MS-1 Phage Cocktail in Patients Undergoing Phage Therapy. *Frontiers in microbiology* [Internet]. 2016 Oct 24;7(OCT). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27822205/>