

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Bioquímica

Bacteriófagos como terapia antimicrobiana alternativa a bacterias multirresistentes

Diego Verón¹, María Emilia Ozuna¹, Sabrina Palmas¹, Vianca Luján Sosa², Ruth Elizabeth Verón¹, Carlos Molinas¹, Luz Guillermina Morales de Chenú¹

¹Carrera de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad del Norte, Asunción, Paraguay; ²Carrera de Bioquímica, Facultad de la Universidad del Norte en Encarnación, Paraguay.

Enviado: 15 de diciembre de 2022

Aceptado: 24 de agosto de 2023

Publicado: 19 de junio de 2024

DOI: [10.5281/zenodo.21543232](https://doi.org/10.5281/zenodo.21543232)



Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC-BY)

RESUMEN

Objetivos: Identificar bacteriófagos específicos que puedan utilizarse eficazmente en fagoterapia frente a *Escherichia coli* multirresistente («superbacteria»), a partir de aislamientos de urocultivos del Centro Nacional de Quemaduras y Cirugías Reconstructivas (CENQUER) en Paraguay. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo de corte transversal. Se analizaron datos de bacterias resistentes a antimicrobianos aisladas en muestras de orina del CENQUER (marzo–julio de 2022) y se consultó literatura científica especializada para determinar el bacteriófago más apropiado para infectar a *E. coli*. **Resultados:** Predominaron las enterobacterias; *E. coli* fue la más frecuente (19 de 54 muestras). Según la literatura consultada, el bacteriófago tipo T4 y sus variantes son los más apropiados para infectar a esta bacteria. **Conclusiones:** Se propone la fagoterapia frente a *E. coli* como metodología alternativa potencial para el control biológico de esta superbacteria y como vía frente al problema mundial de resistencia a los antimicrobianos.

Palabras clave: bacteriófagos, fagoterapia, *Escherichia coli*, resistencia antimicrobiana, control biológico

Autor correspondiente: Luz Guillermina Morales de Chenú. Carrera de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad del Norte, Asunción, Paraguay

Correo electrónico: luz.morales.684@docentes.uninorte.edu.py

Financiación: Este artículo fue presentado para la Convocatoria 2022 del Programa de Iniciación Científica e Incentivo a la Investigación (PRICILA) de la Universidad del Norte. Los fondos para PRICILA fueron provistos por el Banco SUDAMERIS y el Rectorado de la Universidad del Norte.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales, profesionales, institucionales ni de otra índole relacionados con este trabajo.

INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) surge cuando las bacterias, virus, hongos y parásitos cambian a lo largo del tiempo y dejan de responder a los medicamentos (1). La RAM reduce las posibilidades de tratamiento eficaz, prolonga el tiempo de agonía de los pacientes, obliga a utilizar medicamentos costosos, alarga el tiempo de hospitalización y aumenta el riesgo de mortalidad (2). Es especialmente alarmante la rápida propagación mundial de bacterias multirresistentes y panresistentes, denominadas «superbacterias», que provocan infecciones intratables con los antimicrobianos actuales, como los antibióticos (1). Un estudio reciente demostró que estas superbacterias causaron la muerte de 1,2 millones de personas en 2019, y se estima que si la tasa de emergencia de resistencias continúa creciendo, en 2050 el número de muertes causadas por bacterias multirresistentes será superior a la mortalidad asociada al cáncer (3).

Por tal motivo, se han reanudado gradualmente los estudios sobre los bacteriófagos y sus posibles aplicaciones en la salud humana, medicina veterinaria y como tratamiento biológico en diversos procesos industriales (4). La fagoterapia es el tratamiento basado en la actividad bactericida de los bacteriófagos (5). Dentro de las terapias clínicas realizadas con bacteriófagos, se han utilizado dos tipos: la administración de una dosis de un bacteriófago específico (monofágico) o un cóctel de múltiples bacteriófagos (polifágico) (6).

Los bacteriófagos son virus que infectan y lisan bacterias de manera especie-específica (7) para multiplicar su progenie mediante el mecanismo del hospedero (4). Son ubicuos y los entes más abundantes de la biosfera (8), generalmente aislados de muestras de tierra, cieno, agua de mar y aguas residuales (4). El organismo humano está acostumbrado al contacto con los fagos, ya que son consumidos regularmente en los alimentos y son colonizadores habituales del intestino, por lo que no suelen producir graves efectos inmunológicos (8).

El objetivo general de este artículo es exponer la aplicación del bacteriófago como alternativa de tratamiento contra bacterias multirresistentes en muestras de urocultivo del Centro Nacional de Quemaduras y Cirugías Reconstructivas (CENQUER) en Paraguay.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente artículo es de tipo descriptivo de corte transversal. Para su realización, se acudió al CENQUER con el fin de recolectar datos en el periodo de marzo a julio de 2022 acerca de bacterias resistentes a antimicrobianos aisladas en muestras de orina. Los datos fueron trasladados a una planilla de Microsoft Excel® 2016 para orientar la búsqueda del bacteriófago especie-específico.

El CENQUER fue seleccionado debido a que las defensas inmunológicas de los pacientes quemados se encuentran comprometidas, tanto por la lesión térmica como por los procedimientos realizados (9). La muestra de preferencia fue el urocultivo, ya que se encontraron más datos en comparación con otras muestras, utilizando como criterio de exclusión las muestras polimicrobianas (por posible contaminación) y las muestras en las que se aislaron hongos.

Se llevaron a cabo búsquedas bibliográficas en las bases de datos Redalyc, PubMed, Lilacs, Dialnet y SciELO, utilizando las palabras clave «bacteriófagos», «fagoterapia», «resistencia antimicrobiana» y «enterobacterias resistentes» para una búsqueda general. Posteriormente, se agregaron documentos con información más específica a medida que se profundizaba en los puntos de la investigación.

RESULTADOS

De las 54 muestras de urocultivo analizadas, extraídas de los registros comprendidos entre marzo y julio de 2022, todas presentaron resistencia a antibióticos. Las bacterias mayoritariamente aisladas correspondieron al grupo de las enterobacterias. Dentro de este grupo, la bacteria más prevalente fue *Escherichia coli*, con 19 casos, seguida por *Klebsiella pneumoniae*, con 16 casos. También se identificaron 3 casos de *Enterobacter* sp. y 1 caso de *Proteus* sp. Además de las enterobacterias, se aislaron otras bacterias resistentes, como *Staphylococcus aureus* (4 casos), *Pseudomonas aeruginosa* (3 casos), *Staphylococcus saprophyticus* (3 casos), *Acinetobacter* sp. (1 caso), *Enterococcus* sp. (1 caso), *Klebsiella* sp. (1 caso), *Pseudomonas* sp. (1 caso) y *Staphylococcus* spp. (1 caso).

Es importante destacar que, de las 54 muestras, 6 dieron positivo a betalactamasas de espectro extendido (BLEE), siendo 2 de ellas *Escherichia coli* y 3 *Klebsiella pneu-*

moniae, además de 1 caso de *Klebsiella pneumoniae* positivo a carbapenemasas.

Dado que cada bacteriófago es específico para una bacteria o grupo de bacterias, su caracterización es fundamental. Según la literatura especializada consultada, el bacteriófago más apropiado para infectar a *Escherichia coli* (19/54) y a las enterobacterias en general es el tipo T4, considerado verdaderamente virulento (10). Adicionalmente, se menciona al bacteriófago TM4 como otra opción para tratar infecciones por *Escherichia coli*.

En cuanto a la caracterización del bacteriófago T4, este pertenece a la familia *Myoviridae* y al orden *Caudovirales*. Su estructura consta de una cápside icosaédrica multiproteica que encapsula el genoma de ADN bicatenario viral, acoplada a una cola larga y estrecha rodeada por una vaina de proteína contráctil, que termina con una placa base con fibras de cola encargadas del reconocimiento y unión a los receptores de la bacteria huésped (10). Su mecanismo de infección implica un ciclo lítico completo de duración variable, entre 20 y 30 minutos en *Escherichia coli* a 37 °C, que comienza con la unión específica a un receptor en la superficie bacteriana e inyección de su genoma. Luego, el material genético es replicado por la maquinaria enzimática de la bacteria, se ensamblan nuevas partículas virales y finalmente se liberan mediante la lisis de la bacteria hospedera, generando una nueva progenie viral (11).

DISCUSIÓN

Ante el incremento de bacterias resistentes a antibióticos en Paraguay, en 2016 un estudio realizado por la Dra. Norma Fariña encontró *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y bacilos gramnegativos de la familia *Enterobacteriaceae* que habían aumentado decididamente su resistencia, especialmente por mecanismos que se diseminan con mucha facilidad, como la producción de enzimas de tipo betalactamasas (2).

En julio de 2021, el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de Paraguay emitió un comunicado de alerta, siendo las bacterias resistentes predominantes: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Enterobacterales*.

De acuerdo con los datos recolectados en el presente trabajo, se pudo evidenciar el predominio de enterobacterias resistentes a antibióticos, incluso a los de amplio espectro (BLEE y carbapenemasas), lo que guarda relación con los datos encontrados en las investigaciones

previas e implica que la resistencia a antibióticos persiste.

Actualmente, ya se conocen casos en los que la aplicación de la fagoterapia ha resultado exitosa, aportando credibilidad a esta estrategia resurgida en los últimos años. Sybesma et al. describieron la actividad lítica de cócteles de bacteriófagos comerciales sobre *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* cepas aisladas de pacientes en unidad de terapia intensiva (UTI) (14). Galtier et al. aislaron tres fagos virulentos de las aguas residuales que se dirigen a una cepa de *Escherichia coli* uropatógena (UPEC) resistente a los antibióticos. La eficacia de los fagos se caracterizó tanto *in vitro* como *in vivo*, y se descubrió que una sola dosis del cóctel de tres fagos podía reducir drásticamente la portación intestinal de UPEC (15). Estos estudios son prometedores para el potencial de la terapia con bacteriófagos en el tratamiento de infecciones urinarias por *E. coli*.

Según Welle, en Bélgica se permite libremente el uso de bacteriófagos, y países como Alemania y Francia se encuentran en transición para el uso de la fagoterapia como prescripción médica personalizada para los pacientes y como último recurso en caso de una terapia antibiótica no efectiva (16).

Sin embargo, la fagoterapia sigue siendo una metodología en estudio, ya que cada bacteria necesita un fago específico. La especificidad puede ser una ventaja, pues se limita el tratamiento a la bacteria problema sin afectar la microbiota normal (5), pero también una desventaja, puesto que un pequeño cambio en la superficie de la biopelícula bacteriana puede hacer que el bacteriófago no reconozca a la bacteria, haciéndola menos susceptible a la infección por fagos. Por esta razón, se producen cócteles de fagos para lograr atacar a las bacterias desde diferentes puntos específicos, garantizando así la lisis celular (4).

Adicionalmente, se pueden realizar modificaciones genéticas para una mejor recombinación bacteriófaga con el ADN del hospedero, es decir, se puede expandir el espectro de actividad lítica de los fagos (4). Los bacteriófagos también se han explorado como herramienta biotecnológica frente a patógenos transmitidos por alimentos y como colonizadores habituales del cuerpo humano (12,13).

En conclusión, aunque se necesitan más estudios exhaustivos sobre la fagoterapia para poder estandarizar el manejo terapéutico de los fagos y establecer marcos

legales adecuados, la creciente resistencia a antibióticos podría acelerar su implementación en la práctica médica a nivel global. La fagoterapia promete ser una metodología potencial para patógenos entéricos que se podría utilizar en combinación con procesos convencionales para reducir la abundancia de estas cepas. Cabe destacar la importancia de proporcionar un punto de partida que despierte la curiosidad de la comunidad científica en el todavía vasto mundo de los fagos y sus interacciones con los seres vivos. Una de las limitaciones en la realización de este artículo es la poca disponibilidad de informaciones recientes y específicas respecto a bacteriófagos T4. No se abordaron temas referentes a mecanismos de evasión de bacterias a bacteriófagos, por lo que se sugiere ahondar en otra investigación.

REFERENCIAS

1. OMS. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. 2020 [consultado 9 Sep 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
2. Fariña N. Resistencia bacteriana: un problema de salud pública mundial de difícil solución. Mem Inst Investig Cienc Salud. 2016;14(1):4-5. doi: [10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014\(01\)04-005](https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)04-005)
3. Ferriol Gonzáles C, Domingo Calap P. Fagos como herramientas biomédicas contra superbacterias. Gen Med Genet. 2022;6(6):33-52.
4. Chisavo Rippe AA. Control biológico de enterobacterias en aguas residuales mediante bacteriófagos líticos: revisión bibliográfica [trabajo de grado]. Colombia; 2020.
5. Prada-Peñaranda C, Holguín-Moreno AV, González-Barrios AF, Vives-Flórez MJ. Fagoterapia, alternativa para el control de las infecciones bacterianas. Perspectivas en Colombia. Univ Sci. 2015;20(1):43-59. doi: [10.11144/Javeriana.SC20-1.faci](https://doi.org/10.11144/Javeriana.SC20-1.faci)
6. Millares de la Peña M. Bacteriófagos, una herramienta prometedora contra las bacterias multirresistentes [trabajo de grado]. La Laguna; 2020.
7. Segundo AN, López VO, Hernández BE, Torres AO. Los bacteriófagos como una alternativa en el tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas (fagoterapia). Rev Mex Cienc Farm. 2010;41(3):17-26.
8. Castaño Osorio JC. Bacteriófagos: aspectos generales y aplicaciones clínicas. Hech Microb. 2019;6(1-2):36-51.
9. Pérez Hera F, Camejo Darías L, Rojas Sifontes E. Comportamiento de la resistencia antimicrobiana de gérmenes aislados en heridas por quemaduras. Rev Cubana Cir. 2009;48(3).
10. Yap ML, Rossmann MG. Structure and function of bacteriophage T4. Future Microbiol. 2014;9(12):1319-27.
11. Kolomeisky AB. How viruses enter cells: a story behind bacteriophage T4. Biophys J. 2017;113(1):4-5.
12. Brown Jaque MA. Bacteriófagos en el cuerpo [tesis de grado]. Barcelona, España; 2018.
13. Jorquera D, Galarce N, Borie C. El desafío de controlar las enfermedades transmitidas por alimentos: bacteriófagos como una nueva herramienta biotecnológica. Rev Chil Infectol. 2015;32(6):678-88. doi: [10.4067/S0716-10182015000700010](https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000700010)
14. Sybesma W, Zbinden R, Chanishvili N, Kutateladze M, Chkhotua A, Ujmajuridze A, et al. Bacteriophages as potential treatment for urinary tract infections. Front Microbiol. 2016;7:465. doi: [10.3389/fmicb.2016.00465](https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00465)
15. Galtier M, de Sordi L, Maura D, Arachchi H, Volant S, Desmarest M, et al. Bacteriophages targeting adherent invasive Escherichia coli strains as a promising new antimicrobial strategy. J Antimicrob Chemother. 2016;71(7):2047-54. doi: [10.1093/jac/dkw103](https://doi.org/10.1093/jac/dkw103)
16. Welle I. Phage therapy gets revitalized. OIE Bull. 2019;2:31-33.