

BACTERIÓFAGOS: LOS CAZADORES MICROSCÓPICOS QUE REVOLUCIONAN LA MEDICINA

AUTORES : MARÍA ALEJANDRA HERNÁNDEZ TORRES, PATRICIA LÓPEZ MALDONADO

ESCUELA DE MEDICINA, DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD.
UNIVERSIDAD ANÁHUAC QUERÉTARO.

RESUMEN

En la actualidad, nos enfrentamos a un desafío en el tratamiento de las infecciones bacterianas debido a la creciente resistencia de las bacterias a los antibióticos. Esta resistencia representa una de las mayores amenazas para la salud global, la seguridad alimentaria y el progreso médico. Sin embargo, en medio de esta problemática, la fagoterapia emerge como una prometedora alternativa para abordar esta situación. La fagoterapia se basa en el uso de bacteriófagos, que son virus especializados capaces de eliminar bacterias específicas. Las características de los bacteriofagos les confieren varias ventajas sobre los antibióticos. Por ello, esta revisión tiene como objetivo recopilar información con el fin de mejorar su entendimiento y resaltar la importancia de su desarrollo como una solución en el tratamiento de las infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos.

ABSTRACT

Currently, we are facing a challenge in the treatment of bacterial infections due to the increasing resistance of bacteria to antibiotics. This resistance represents one of the major threats to global health, food safety, and medical progress. However, within this problem, phage therapy emerges as a promising alternative to address this situation.

Phage therapy is based on the use of bacteriophages, which are specialized viruses capable of eliminating specific bacteria. The characteristics of bacteriophages grant them several advantages over antibiotics. Which is why this revision aims to compile information with the purpose of improving their understanding and emphasizing the importance of developing phage therapy as a solution in the treatment of antibiotic-resistant bacterial infections.

INTRODUCCIÓN

Los bacteriófagos, también conocidos como fagos (1), son virus que dependen de una célula anfitriona para reproducirse y perpetuarse, lo que los convierte en parásitos obligados. Una característica que le confiere a los fagos importancia e interés es el tipo de células que infectan, las cuales corresponden específicamente a bacterias (2). Esto los convierte en una alternativa atractiva para el tratamiento de infecciones causadas por patógenos bacterianos, estrategia conocida como fagoterapia (1, 3).

Los fagos fueron descubiertos por Frederick Twort en 1915 y Félix d'Hérelle en 1917 (4, 5). Este descubrimiento representó un avance considerable, ya que desde entonces se consideraron como una posible solución para el tratamiento de infecciones bacterianas.

.Sin embargo, su desarrollo y aplicación fueron abandonados en 1928 tras el descubrimiento de los primeros antibióticos, como la penicilina y las sulfamidas (1).

No obstante, la proliferación de bacterias multiresistentes, resultado del uso indebido y excesivo de antibióticos en años recientes, se ha convertido en un problema significativo en el tratamiento de las infecciones bacterianas, lo que ha llevado a replantear el uso de los fagos como una estrategia terapéutica efectiva (4). Su especificidad, abundancia y capacidad de mutación son características que les confieren diversas ventajas frente al tratamiento convencional con antibióticos (6).

El objetivo de este estudio es recopilar información sobre los mecanismos de acción de los fagos y su interacción con las bacterias, con el fin de realizar una revisión completa y actualizada que destaque las ventajas que ofrece la fagoterapia para prevenir la formación de resistencia bacteriana.

DESARROLLO

Mecanismo de acción

Como se mencionó previamente, los fagos son virus que infectan bacterias específicas y, al igual que otros virus, están compuestos principalmente por proteínas y material genético.

La fracción proteica de los fagos es la responsable de proporcionar protección y estructura. Aunque no todos los fagos presentan la misma morfología, la mayoría están compuestos por una cabeza denominada cápside, una capa de proteínas cuya función es proteger el material genético en su interior. La organización de las proteínas en la cápside determina su clasificación, pudiendo ser icosaédricos, helicoidales o filamentosos (2, 7).

Además de la cápside, poseen una cola con forma de tubo hueco a través del cual el material genético es transferido durante la infección de una bacteria. En los fagos más complejos, el extremo de la cola contiene una placa basal con filamentos que participan en la unión del fago a la bacteria. El material genético puede consistir en una cadena doble o simple de ADN o ARN.

Los fagos, al ser un tipo de virus, no pueden reproducirse de manera autónoma y, por lo tanto, requieren un huésped para hacerlo, en este caso una célula bacteriana. Para poder replicarse, y dependiendo del tipo de fago, pueden seguir uno de dos ciclos replicativos: el ciclo lítico y el lisogénico (Figura 1) (8, 9).

Ciclos lisogénicos y líticos

En el ciclo lisogénico, el fago inyecta su material genético en la bacteria, el cual se recombina con el cromosoma del huésped (10). Estas instrucciones genéticas no se expresan de manera inmediata, sino que se heredan a las células hijas durante la división bacteriana. Al fago cuyo material genético se encuentra integrado en el genoma bacteriano se le denomina profago (10). Este tipo de infección no provoca la destrucción inmediata de la célula huésped, a diferencia de lo que ocurre en el ciclo lítico. No obstante, bajo determinadas condiciones, el profago puede activarse y separarse del cromosoma bacteriano, dando inicio al ciclo lítico.

En el ciclo lítico, el fago inyecta su material genético en la bacteria; este es utilizado por la célula huésped para sintetizar copias del genoma viral, proteínas estructurales para las cápsides y la enzima endolisina, responsable de la lisis celular (8). Tras la ruptura de la bacteria, los nuevos fagos son liberados y continúan el proceso de infección en otras bacterias.

Dentro del ciclo lítico se pueden identificar seis fases principales: reconocimiento de los receptores bacterianos, adsorción a la célula huésped, penetración en la célula, replicación del material genético y síntesis de proteínas, ensamblaje de nuevos fagos y lisis celular (8, 9)

El primer paso del ciclo lítico consiste en la unión del fago a la superficie de la célula bacteriana, proceso mediado por receptores ubicados en la cola del fago que reconocen estructuras específicas de la célula huésped. Estas estructuras varían según el tipo o cepa bacteriana. En bacterias Gram negativas, el principal receptor es el lipopolisacárido (LPS) presente en la membrana externa, mientras que en bacterias Gram positivas el ácido lipoteicoico de la pared celular actúa como el receptor principal para los bacteriófagos (11, 12, 13, 14).

Además de los receptores presentes en la superficie celular, los bacteriófagos también pueden unirse a estructuras como los pili o los flagelos. Algunos ejemplos de bacterias que presentan este tipo de interacción con bacteriófagos pertenecen a los géneros *Salmonella enterica*, *Serratia marcescens* y *Escherichia coli*. Estos receptores pueden estar formados por polisacáridos o, en muchos casos, por antígenos específicos, como el antígeno V, presente en diversas familias bacterianas (11).

Tras la unión irreversible del fago a los receptores de la célula bacteriana, se produce la inyección de su material genético en el interior de la bacteria (15). Este proceso está impulsado principalmente por diferencias de presión entre el interior del fago y el citoplasma bacteriano. Estas diferencias generan un flujo que favorece la liberación del genoma viral a través de la cola del fago hacia la célula huésped.

Durante la fase de penetración, las proteínas del fago no se incorporan a la célula bacteriana o lo hacen únicamente en cantidades limitadas. Por esta razón, la formación de nuevos fagos requiere la síntesis de nuevas proteínas, proceso que se lleva a cabo utilizando la maquinaria celular de la célula huésped.

Una vez que los nuevos fagos han sido ensamblados, se inicia la fase de lisis del ciclo lítico. Durante esta etapa, el fago expresa genes que codifican la endolisina (16), una enzima responsable de la degradación del peptidoglicano de la pared celular bacteriana. La ruptura de esta estructura permite la entrada de líquido extracelular, lo que provoca la expansión y posterior ruptura de la célula, liberando finalmente los nuevos fagos maduros.

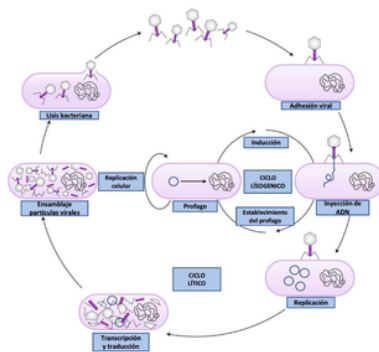


Figura 1. Ciclo lítico y lisogénico de los fagos. Recuperado de: Reina y Reina, 2018. Recuperado de: Reina J, Reina N. Fagoterapia ¿una alternativa a la antibióticoterapia? [Phage therapy, an alternative to antibiotic therapy?]. Rev Esp Quimioter.

Fig 1. Ciclo lítico y lisogénico de los fagos.

Fagoterapia como alternativa terapéutica

A diferencia de los antibióticos, los bacteriófagos presentan una alta especificidad por las especies bacterianas que infectan, lo que les confiere la ventaja de preservar la microbiota intestinal, un efecto que no se observa con el uso de antibióticos de amplio espectro (1, 2, 8).

Entre 1987 y 1999 se llevaron a cabo diversos estudios que demostraron una mayor eficacia de la terapia con bacteriófagos en comparación con los antibióticos convencionales. Estas investigaciones se centraron en pacientes con infecciones persistentes causadas por cepas bacterianas resistentes a los antibióticos. En dichos estudios, las cepas patógenas fueron aisladas e identificadas, y posteriormente se evaluó su sensibilidad a distintos bacteriófagos. A partir de estos análisis, se prepararon extractos de bacteriófagos que fueron administrados a los pacientes, mostrando un efecto terapéutico positivo, evidenciado por la desaparición de los síntomas y la obtención de resultados bacteriológicos negativos (4).

Uno de los principales desafíos del tratamiento antibiótico en la actualidad es el desarrollo de resistencia bacteriana, lo que conduce a la disminución de su eficacia terapéutica. Esta resistencia se asocia, en gran medida, a la formación de biopelículas durante las infecciones bacterianas, las cuales protegen a las bacterias de las defensas del huésped y favorecen el establecimiento de infecciones crónicas. En este contexto, se ha observado que algunos bacteriófagos poseen la capacidad de penetrar y desestabilizar las biopelículas, lo que los posiciona como una alternativa o complemento al tratamiento antibiótico convencional (2, 5). Diversos estudios han demostrado que la utilización de mezclas de diferentes bacteriófagos puede reducir significativamente la formación de biopelículas y prevenir la colonización bacteriana (1, 2).

Estos hallazgos resultan especialmente relevantes para el manejo de infecciones crónicas asociadas a dispositivos médicos implantados, como catéteres y prótesis, donde la formación de biopelículas es un fenómeno frecuente (2).

Otro aspecto relevante es que los fagos no solo poseen la capacidad de eliminar bacterias resistentes a los antibióticos, sino también de prevenir su proliferación. Al actuar de forma selectiva sobre estas poblaciones bacterianas, los fagos contribuyen a limitar su expansión y a mantener el equilibrio de la microbiota bacteriana (1).

DISCUSIÓN

Fagos vs sistema inmune

La fagoterapia presenta ciertas limitaciones en su aplicabilidad relacionadas con su interacción con el sistema inmunológico.

Diversos estudios han demostrado que, durante el tratamiento con fagos, el organismo receptor puede desarrollar anticuerpos neutralizantes dirigidos contra estos virus (1). La presencia de dichos anticuerpos no representa un inconveniente significativo en el tratamiento inicial de infecciones agudas, ya que la acción de los fagos suele ser más rápida que la respuesta inmunitaria humoral. No obstante, la administración prolongada o repetida de fagos puede disminuir su eficacia en tratamientos posteriores o en infecciones crónicas debido a la inducción de estos anticuerpos. A pesar de ello, estrategias como el uso de combinaciones de fagos, el incremento en su concentración y la administración de dosis más frecuentes constituyen alternativas que deben considerarse para contrarrestar la respuesta inmunitaria frente a la fagoterapia (1).

Bacterias y posibles resistencia a los fagos

La resistencia bacteriana frente a los fagos es un fenómeno posible, generalmente asociado a la pérdida o modificación de receptores de membrana específicos para estos virus. No obstante, los fagos poseen la capacidad de adaptarse a dichos cambios y, gracias a su elevada tasa de evolución, pueden ajustarse a nuevas condiciones y recuperar su capacidad de infectar a la célula huésped.

Esta dinámica coevolutiva explica por qué los fagos son considerados medicamentos adaptativos (17).

Asimismo, los avances en tecnologías de edición genética, como CRISPR/Cas, han permitido su modificación mediante ingeniería genética (1, 2,18). Estas estrategias han demostrado ser útiles para mejorar la actividad bactericida de los fagos. Un ejemplo destacado es el desarrollo de bacteriófagos genéticamente modificados que incorporan el sistema CRISPR-Cas9, lo que les permite detectar y desactivar genes de resistencia a antibióticos presentes en plásmidos bacterianos (2). Este enfoque representa una estrategia prometedora para disminuir la prevalencia y propagación de genes de resistencia a antibióticos.

Aunque la bioingeniería de fagos se encuentra aún en una etapa temprana de desarrollo, su potencial para generar tecnologías de alto impacto en el futuro es considerable.

En este contexto, la ingeniería genética también puede desempeñar un papel clave en la disminución de los riesgos asociados al uso terapéutico de los fagos. Dado que algunos fagos poseen la capacidad inherente de transferir ADN entre bacterias (proceso conocido como transducción, característico de los fagos lisogénicos), existe el riesgo de que faciliten la transferencia de determinantes de patogenicidad y factores de virulencia, lo que podría dar lugar a la aparición de nuevas bacterias patógenas o al aumento de la resistencia bacteriana (1, 2, 5). Para mitigar este riesgo, resulta fundamental seleccionar fagos que carezcan de esta capacidad o modificarlos genéticamente con el fin de impedir dicho proceso natural (5).

Limitaciones clínicas

La fagoterapia, como tratamiento de infecciones bacterianas, presenta diversas limitaciones clínicas que deben ser consideradas.

En primer lugar, uno de los principales desafíos derivados de la alta especificidad de los fagos es la necesidad de identificar con rapidez a la bacteria responsable de la infección, lo que puede dificultar su aplicabilidad clínica inmediata (1, 6). No obstante, esta limitación podría abordarse mediante el uso de combinaciones de fagos, conocidas como "cócteles de fagos" (1, 2), en los cuales la selección de fagos altamente efectivos a partir de colecciones previamente caracterizadas constituye la base de una terapia combinada sustentada en la experiencia clínica.

Un segundo aspecto a considerar es que algunos bacteriófagos, debido a su gran tamaño, pueden ser reconocidos y eliminados por el sistema reticuloendotelial, lo que disminuye su vida media circulante y, en consecuencia, su eficacia terapéutica. (1)

Retos de implementación

La implementación de la fagoterapia en el ámbito clínico enfrenta diversos desafíos, entre los que destacan la necesidad de establecer vías de administración adecuadas y esquemas de dosificación estandarizados. Actualmente, la fagoterapia no cuenta con la aprobación por la Food and Drug Administration (FDA); sin embargo, su utilización se permite de manera excepcional en algunos países (6).

A estas limitaciones regulatorias se suma una marcada escasez de estudios clínicos exhaustivos que evalúen de forma sistemática la seguridad, eficacia y parámetros terapéuticos óptimos de la fagoterapia. No obstante, esta situación también pone de manifiesto un importante campo de oportunidad para la investigación, ya que el avance en el estudio de estos virus, junto con el desarrollo de estrategias terapéuticas más precisas, podría contribuir a la consolidación de la fagoterapia como una alternativa viable y efectiva para el tratamiento de infecciones bacterianas (6).

CONCLUSIONES

En resumen, la fagoterapia emerge como una alternativa sobresaliente para combatir la resistencia a los antibióticos y por ende la mejora del tratamiento de las infecciones bacterianas. Sus características distintivas, como su especificidad, eficacia, adaptabilidad y bajo costo, la convierten en una opción prometedora en comparación con el uso de antibióticos.

Por lo tanto, resulta esencial que la comunidad científica participe activamente en el desarrollo y la implementación adecuada de esta terapia en la práctica médica, ya que al hacerlo podremos aprovechar al máximo las ventajas de la fagoterapia y maximizar

sus beneficios. Asimismo, resulta crucial su investigación con el fin de garantizar la seguridad de los pacientes afectados por infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos.

REFERENCIAS

1. Reina J, Reina N. Fagoterapia; una alternativa a la antibioterapia? *Rev Esp Quimioter.* 2018;31(2):101-104.
2. López Buitrago J, Cano Penagos D, Gaviria Arias D. Fago-terapia: alternativa a la problemática de la multiresistencia microbiana. *Microciencia* [Internet]. 2021;10:77-91. Disponible en: <https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/microciencia/article/view/10077>
3. Prada-Peñaranda C, Holguín-Moreno AV, González-Barrios AF, Vives-Flórez MJ. Fagoterapia, alternativa para el control de las infecciones bacterianas. [Internet]. 2015;20(1):43-60. Disponible en: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.SC20-1.faci>
4. Vispo NS, Puchades Y. Bacteriófagos: de la terapia con fagos a la biología combinatoria. *Biotechnol Apl* [Internet]. 2001;18(3):135-147. Disponible en: https://elfoscientiaecigb.edu.cu/PDFs/Biotechnol%20Apl/2001/18/3/BA001803_135-147.pdf
5. Hanlon GW. Bacteriophages: an appraisal of their role in the treatment of bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2007;30(2):118-128. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17566713/>
6. Royer S, Morais AP, da Fonseca Batistão DW. Phage therapy as strategy to face post-antibiotic era: a guide to beginners and experts. *Arch Microbiol.* 2021;203(4):1271-1279.
7. Segundo-Arizmendi N, Hernández-Baltazar E, Villegas O, Torres-Angeles O. 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. *Rev Hechos Microbiol* [Internet]. 2019;6(1-2):36-51. Disponible en: <https://doi.org/10.17533/udea.hm.335348>
9. Garza Velasco R, Garza-Manero SP, Pastelín-Palacios R, Moreno-Eutimio MA. Bacteriófagos: los virus que se emplearán como agentes terapéuticos de las infecciones ocasionadas por bacterias multirresistentes a los antimicrobianos. *Educ Quím* [Internet]. 2024;35(3):140-149. Disponible en: <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2024.3.86725>
10. Brüssow H, Hendrix RW. Phage genomics: small is beautiful. *Cell* [Internet]. 2002;108(1):13-16. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00637-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00637-7)
11. Rakhuba DV, Kolomiets EI, Dey ES, Novik GI. Bacteriophage receptors, mechanisms of phage adsorption and penetration into host cell. *Pol J Microbiol* [Internet]. 2010;59(3):145-155. Disponible en: <http://www.pjmonline.org/wp-content/uploads/archive/vol5932010145.pdf>
12. Bertozzi Silva J, Storms Z, Sauvageau D. Host receptors for bacteriophage adsorption. *FEMS Microbiol Lett* [Internet]. 2016;363(4):fnw002. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/femsle/fnw002>

13. Aldapa-Vega G, Pastelín-Palacios R, Isibasi A, Moreno-Eutimio MA, López-Macías C. Modulación de la respuesta inmune por los lipopolisacáridos bacterianos. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(3):293-302.
14. Dowah ASA, Clokie MRJ. Review of the nature, diversity and structure of bacteriophage receptor binding proteins that target Gram-positive bacteria. *Biophys Rev* [Internet]. 2018;10(2):535-542. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12551-017-0382>
15. Molineux IJ, Panja D. Popping the cork: mechanisms of phage genome ejection. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(3):194-204. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2988>
16. Gerstmans H, Criel B, Briers Y. Synthetic biology of modular endolysins. *Biotechnol Adv* [Internet]. 2018;36(3):624-640. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.12.009>
17. Pirnay JP, Djebara S, Steurs G, Griselain J, Cochez C, De Soir S, et al. Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: a multicentre, multinational, retrospective observational study. *Nat Microbiol* [Internet]. 2024;9(6):1434-1453. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41564-024-01705-x>
18. Barrangou R, Fremaux C, Horvath P, Romero D, Boyaval P. Cultivos con resistencia mejorada a fagos. España. Patente ES2541693T3. 2015.