

LA FAGOTERAPIA COMO UNA ALTERNATIVA ANTE LA RESISTENCIA BACTERIANA A ANTIMICROBIANOS

PHAGOTHERAPY AS AN ALTERNATIVE TO BACTERIAL RESISTANCE TO ANTIMICROBIAL

IVAN MARCELO LOPEZ CLAURE ¹ RANIA MARISOL TORRICO AGUILAR ¹
NICOLAS GUSTAVO VILLAMONTE REVOLLO ¹

Estudiante del tercer año de la carrera de Medicina, Universidad Mayor de San Simón.

Correspondencia a:
Nombre: Ivan Marcelo Lopez Claure
Correo electrónico: clopez.ivan040405@gmail.com
Telf.: 591 72299085

Palabras clave: Bacteriófagos, Farmacorresistencia bacteriana, Terapia de fagos

Keywords: Bacteriophages, Bacterial drug resistance, Phage therapy

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.
Recibido para publicación: 27/09/2025
Aceptado para publicación: 30/09/2025

Citar como:
Lopez Claure I, Torrico Aguilar R, Villamonte Revollo N. La fagoterapia como una alternativa ante la resistencia bacteriana a antimicrobianos. Rev. Cient. Cienc. Med. 2025; 28(2): 48 - 54

RESUMEN

Debido al indiscriminado uso de antimicrobianos las bacterias adquirieron mecanismos de resistencia además de su propia resistencia intrínseca, haciéndose prevalentes las cepas multirresistentes. Ante este emergente problema de salud pública, surgieron alternativas a la antibioticoterapia como la terapia de fagos, que emplea bacteriófagos capaces de infectar bacterias de forma específica y ocasionar infecciones líticas o lisogénicas. Al inicio se evidenciaron desventajas, como la generación de resistencia a fagos por el sistema de CRISPR-CAS9, sumado el alto costo para realizar los ensayos en este campo, el interés en esta técnica disminuyó. Sin embargo, estudios posteriores arrojaron resultados favorables, alcanzando altas tasas de curación. Apoyando a estos estudios, este artículo tiene el objetivo de explorar las maneras en la que los bacteriófagos pueden ser una alternativa viable para el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias multirresistentes en el contexto de creciente resistencia bacteriana.

ABSTRACT

Due to the indiscriminate use of antimicrobials, bacteria acquired resistance mechanisms in addition to their own intrinsic resistance, leading to the prevalence of multidrug-resistant strains. Faced with this emerging public health problem, alternatives to antibiotic therapy emerged, such as phage therapy, which employs bacteriophages capable of specifically infecting bacteria and causing lytic or lysogenic infections. Initially, disadvantages were evident, such as the generation of phage resistance by the CRISPR-CAS9 system, coupled with the high cost of conducting trials in this field, which waned interest in this technique. However, subsequent studies yielded favorable results, achieving high cure rates. Supporting these studies, this article aims to explore the ways in which bacteriophages can be a viable alternative for the treatment of diseases caused by multidrug-resistant bacteria in the context of increasing bacterial resistance.

INTRODUCCIÓN

En 1920, Alexander Flemming marcó un punto de innovación en la medicina muy importante, gracias a su descubrimiento de la penicilina¹. Esto generó a su vez, una mayor investigación de diferentes antibióticos para su uso contra las enfermedades bacterianas. Sin embargo, esto también provocó una mayor comercialización de estos hasta el punto en que puedan ser adquiridos de manera libre por todas las personas. Al principio, este hecho, no parecía ser de vital importancia debido a que aún no se registraban nuevas cepas resistentes a los mismos. Con el pronto advenimiento de estas, se fue dando inicio a la era de la resistencia antimicrobiana².

Desde 1980, las empresas farmacéuticas desviaron su atención del desarrollo de nuevos antibióticos, ya que esto suponía un alto costo de fabricación para el tiempo inestable que estarían en el mercado debido al desarrollo de resistencia por parte de las bacterias².

En este contexto, han ido surgiendo terapias alternativas a la antibioticoterapia, para lograr el control de las infecciones bacterianas causadas por microorganismos multirresistentes. En esta revisión, el objetivo es mostrar los diferentes beneficios que tiene la fagoterapia como un posible reemplazo a la antibioticoterapia convencional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo corresponde a una revisión narrativa estructurada. Se buscó literatura científica en la base de datos PubMed, complementada con la consulta de un libro académico. La búsqueda incluyó artículos publicados desde enero de 2015 hasta la fecha de elaboración, en idiomas español e

inglés. Se emplearon palabras clave relacionadas con el tema, tales como: bacteriophage, phage therapy y drug-resistant bacteria. La estrategia de búsqueda utilizó operadores booleanos (AND, OR, NOT) y términos MeSH para optimizar la identificación de literatura relevante.

Los criterios de inclusión consideraron artículos de revisión narrativa, revisiones sistemáticas y metaanálisis que abordaran directamente el uso de bacteriófagos en la resistencia antimicrobiana. Se excluyeron artículos con acceso restringido, tesis, cartas al editor y opiniones.

El proceso de selección se realizó mediante una evaluación inicial de títulos y resúmenes, seguida de lectura completa de los artículos seleccionados. En total, se identificaron aproximadamente 150 artículos, de los cuales se seleccionaron 20 para su inclusión en la revisión. Adicionalmente, se incluyeron 3 fuentes exclusivamente para la obtención de figuras ilustrativas. La información recopilada fue analizada cualitativamente para sintetizar los hallazgos relevantes, identificar tendencias actuales y reconocer vacíos en el conocimiento sobre el tema estudiado.

DESARROLLO

La resistencia bacteriana a los antibióticos es un problema de salud global en constante aumento. Las bacterias la desarrollan mediante mutaciones, enzimas que degradan el fármaco o bombas que expulsan el antibiótico; es importante entender primero estos mecanismos para comprender la fagoterapia.

Mecanismos por los cuales una bacteria puede obtener resistencia a los antibióticos

Estructura de la Pared Celular

Las diferencias estructurales entre bacterias grampositivas y gramnegativas tienen repercusión en su interacción con los antibióticos. Las bacterias grampositivas se caracterizan por una capa gruesa de peptidoglicano que es un blanco común para muchos antibióticos que inhiben la síntesis del peptidoglicano. Sin embargo, esta misma capa puede funcionar como una barrera para antibióticos de gran tamaño molecular, dificultando su penetración⁴.

Por otro lado, las bacterias gram negativas presentan una estructura más compleja. Poseen una capa más delgada de peptidoglicano y una membrana externa adicional, que contiene lipopolisacáridos, que funcionan como una defensa adicional. Esta membrana externa protege a las bacterias de muchos antibióticos, detergentes y enzimas líticas. También esta membrana contiene porinas canales que permiten el paso de moléculas, pueden ser altamente selectivas y restringir la entrada de antibióticos más grandes o con estructuras incompatibles⁴.

Modificación del antibiótico

Las bacterias pueden modificar químicamente los antibióticos mediante enzimas que acetilan o fosforilan las moléculas. Un ejemplo de esto es la resistencia presentada en enterobacterias a la fosfomicina, donde las enzimas Fos modifican a la fosfomicina por adición de grupos de sulfhidrilo o grupos tiol resultando en la inactivación del

antibiótico^{3,4}.

Beta lactamasas

Los antibióticos β -lactámicos comparten como característica estructural la presencia de un anillo β -lactámico. Este anillo es destruido por las β -lactamasas; presentes en las bacterias Gram negativas y representan una forma clave de resistencia. Los genes que codifican estas enzimas están localizados en el cromosoma bacteriano o en plásmidos, lo cual permite su fácil transferencia entre distintas bacterias.

Las β -lactamasas tipo AmpC suelen degradar a las cefalosporinas de espectro reducido, cefalosporinas de tercera generación, aztreonam e inhibidores de β -lactamasas. Por otro lado, las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), otorgan resistencia a las oximinocefalosporinas (como las cefalosporinas de tercera generación), el aztreonam, las penicilinas y las cefalosporinas de espectro reducido⁴.

Carbapenemasas. Este grupo de enzimas hidroliza los carbapenémicos. Codificadas en el cromosoma bacteriano o en elementos genéticos móviles. Se ha propuesto una clasificación en dos grupos: carbapenemasas de serina (clasificación molecular de Ambler, clases A y D) y metalo- β -lactamasas, MBL (Ambler, clase B)⁴.

Bombas de eflujo

Son proteínas que expulsan los antibióticos de las bacterias, las cuales utilizan energía de ATP y pueden ser altamente específicas para ciertos antibióticos. Este mecanismo es utilizado por las bacterias Gram negativas⁴.

Modificación del blanco

Las bacterias pueden alterar las proteínas objetivo de los antibióticos mediante mutaciones genéticas, cambios en las subunidades de la ARN polimerasa o en las proteínas que se unen a la penicilina. Reduciendo significativamente la susceptibilidad a los antibióticos que normalmente atacarían estos sitios⁴.

Secuestro del antibiótico

Algunas bacterias desarrollaron la capacidad de producir proteínas que se unen directamente a los antibióticos, secuestrándolos antes de que puedan alcanzar sus objetivos celulares. Este método de resistencia, aunque menos común, se observó en la resistencia a las tetraciclinas y los macrólidos⁴.

Bypass del blanco

Las bacterias pueden evitar a los antibióticos mediante el desarrollo de vías metabólicas alternativas o la adquisición de cambios genéticos que les permitan continuar sus funciones a pesar de la presencia de agentes antimicrobianos⁴.

Bacteriófagos y su Fisiología General

Los bacteriófagos son virus bacterianos con un genoma de ADN o ARN protegido por una membrana de proteínas. Estos elementos genéticos extracromosómicos pueden sobrevivir fuera de la célula del huésped y ser transmitidos de una a otra célula⁵.

Los fagos tienen vida intracelular obligada, tienen un tamaño que varía entre 20 a 200 nanómetros y participan en la vida de las bacterias codificando la producción de enzimas y de toxinas, así como en la transferencia de genes entre bacterias⁵.

Morfología y clasificación

De acuerdo con la morfología vista al microscopio electrónico, se clasifican en icosaédricos, con o sin cola, y filamentosos⁶.

Desde el punto de vista funcional, se clasifican según el tipo de infección que realizan. Ya sea condicionando la lisis celular o integrándose en el genoma del huésped sin destruirlo, definiendo de esta manera fagos líticos y lisogénicos.

Proceso de infección de un fago a una bacteria

El ciclo lisogénico se caracteriza por ser el más frecuente en la fisiología bacteriana, ya que establece una relación entre el bacteriófago y su hospedador lo cual favorece la integración del genoma y facilitando su permanencia en las generaciones sucesivas, a diferencia del ciclo lítico que solo provoca la lisis bacteriana⁷.

El ciclo lisogénico, comparte con el ciclo lítico dos fases tempranas idénticas, la fase de adsorción y la fase de penetración. Posteriormente en la fase de eclipse, el ADN bicatenario viral se recombina con el ADN bacteriano y permanece inactivo o «silencioso». Esta forma viral se denomina «profago» y la célula infectada se denomina célula lisogénica, que es «inmune» a una posterior infección por el mismo bacteriófago. El profago puede mantenerse integrado durante múltiples divisiones de la bacteria hospedadora. Sin embargo, un cambio en el medio extracelular (condiciones de estrés), desencadena la liberación del profago (proceso de inducción), convirtiéndose en un virus activo que continuará con el ciclo lítico (fases de replicación, maduración y liberación) que desemboca generalmente en la lisis de la célula hospedadora^{7,8}. **Ver Figura 1**

Resistencia a fagos - Sistema CRISPR – Cas9

Las repeticiones CRISPR están asociadas con proteínas Cas que constituyen un sistema inmunológico adaptativo en bacterias que las protege de elementos genéticos móviles extraños (plásmidos, bacteriófagos, etc)⁹.

El registro genético de ataques previos se almacena en CRISPR, secuencias repetitivas cortas y conservadas colocadas entre secuencias llamadas espaciadores, estas son insertadas por proteínas Cas especializadas en matriz CRISPR durante infecciones por ácidos nucleicos invasores⁹.

El ARNcr (ARN CRISPR) ensamblado a partir de CRISPR-Cas contiene información para dirigirse a una secuencia de ADN específica. Estas proteínas efectoras logran interferencia mediante complementariedad entre ARNcr y la secuencia objetivo después del reconocimiento de la secuencia PAM (motivo propoespaciador adyacente), que permite a los sistemas CRISPR-Cas distinguir su propio ADN de los ácidos

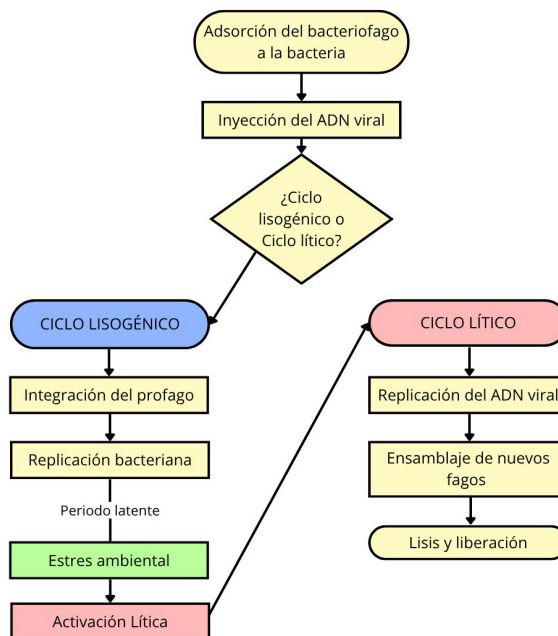


Figura 1. Proceso de acción de los bacteriófagos sobre bacterias diana.

El flujograma muestra el proceso de infección de los bacteriófagos, que inicia con la adsorción a la bacteria y la inyección del material genético. A partir de este punto, la infección puede seguir dos vías: el ciclo lisogénico, en el cual el genoma viral se integra en el ADN bacteriano como profago y permanece en estado latente, pudiendo activarse ante condiciones de estrés; y el ciclo lítico, caracterizado por la replicación viral, ensamblaje de nuevos fagos y posterior lisis bacteriana con liberación de partículas infecciosas.

Fuente: elaboración propia.

nucleicos invasores. La respuesta inmunitaria CRISPR-Cas incluye tres etapas⁹.

Durante la adaptación, en un complejo de proteínas, Cas1 es la subunidad activa y Cas2 forma la estructura del complejo, se une a una molécula de ADN diana, y tras encontrar un motivo PAM, introduce dos roturas en el ADN diana. El segmento liberado, el protoespaciador, se inserta entre dos repeticiones en la matriz CRISPR, convirtiéndose en un espaciador. CRISPR es modificada por la maquinaria de reparación celular, lo que resulta en la duplicación de la repetición proximal. En muchos sistemas CRISPR-Cas, proteínas Cas adicionales como Cas4, Cas3, Cas9 o transcriptasa reversa (RT) también contribuyen a la etapa de adaptación¹⁰.

En la etapa de procesamiento de expresión, CRISPR generalmente se transcribe en una única transcripción larga, el pre-ARNcr que se procesa para generar ARNcr mediante un complejo distinto de proteínas Cas, una nucleasa de procesamiento dedicada (Cas6), una única proteína Cas grande o una ARNasa externa¹⁰.

En la etapa final de interferencia, el ARNcr, unido al complejo de procesamiento se emplea como guía (ARNg) para reconocer el protoespaciador o una secuencia similar en el genoma de un virus o un plásmido que luego es escindido e inactivado por una nucleasa Cas¹⁰. **Ver Figura 2.**

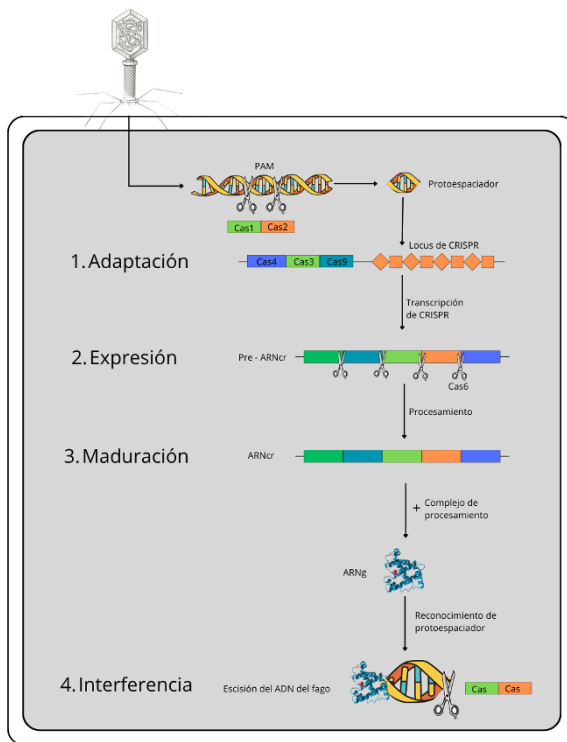


Figura 2. Etapas del sistema CRISPR-Cas en la defensa bacteriana frente a bacteriófagos.

El esquema representa las fases del sistema CRISPR-Cas como mecanismo de inmunidad adaptativa bacteriana. En la fase de adaptación, fragmentos del ADN del bacteriófago (protoespaciadores) son incorporados en el locus CRISPR mediante proteínas Cas. En la fase de expresión, el locus CRISPR es transcrito a pre-ARNcr, el cual es procesado en fragmentos funcionales. Durante la maduración, estos ARNcr se ensamblan con proteínas Cas para formar complejos efectores. Finalmente, en la fase de interferencia, el complejo reconoce secuencias específicas del ADN viral y dirige su escisión, impidiendo la infección. Este sistema constituye un mecanismo clave de defensa bacteriana frente a bacteriófagos, relevante en la interacción huésped-fago y en el contexto del desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en fagos.

Fuente: elaboración propia.

Principios de la Fagoterapia

La fagoterapia, se basa en el uso principalmente de bacteriófagos que como resultado eliminan bacterias (ciclo lítico)¹¹. La fagoterapia cuenta con los siguientes principios:

- Los fagos tienen alta especificidad gracias a la dotación de diversas proteínas ubicadas en su cápside vírica, que ayudan al reconocimiento de receptores específicos de una bacteria en particular, lo que dejaría tanto a células humanas como a otras células del microbioma a salvo de su accionar. El hecho de poseer un material genético simple hace posible su propia manipulación genética para así volverlos expertos en el reconocimiento de bacterias específicas y tener una terapia personalizada, evitando el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro¹¹.
- Los biofilms son acúmulos creados por bacterias, que pueden ser resistentes ante antibióticos e incluso, a las defensas del mismo huésped. Sin embargo, los fagos son capaces de degradarlos gracias a enzimas líticas, como la lisozima, un agente

degradador de enlaces glucosídicos Beta -1,4 de la mureína. Esta es una ventaja de los fagos ante los antibióticos, ya que estos últimos no son capaces de hacer frente a los biofilms, quedando inútiles ante estos¹⁰. Por ejemplo, en un estudio realizado con una mezcla de diferentes fagos frente a *Clostridium difficile* se demostró una reducción de los biofilms y la prevención de la colonización bacteriana de los mismos¹².

- El rápido mecanismo de acción de los fagos les ayuda a reconocer y multiplicarse en la bacteria diana con mucha rapidez, lo que les confiere su eficacia.¹¹ Sin embargo, la fagoterapia también posee desventajas las cuales ponen en duda el uso de estos para la aplicación clínica.
- Debido a la excesiva especificidad que presentan los fagos, es necesaria la identificación previa del agente causal de la infección para establecer el tratamiento. Sin embargo, este problema se podría resolver administrando cócteles de fagos líticos frente a bacterias previamente caracterizadas¹¹.
- La lisis de la bacteria va a suponer la liberación de endotoxinas. Este fenómeno también se presenta con el uso de antibióticos, sin embargo, se ha demostrado que la liberación de endotoxinas por los fagos es inferior a la producida por antibióticos β -lactámicos, hecho que confirma su seguridad¹¹.
- Tras varias administraciones de fagos, estos son detectados por el sistema inmune y pueden ser rápidamente eliminados, disminuyendo la carga de fagos y por lo tanto reduciendo su eficacia. Asimismo, se ha observado que uno de los principales inconvenientes que limita la eficacia de la fagoterapia es una producción de anticuerpos anti-fagos por parte del huésped en tratamientos crónicos¹¹.
- Aunque no se tienen demasiados datos, se ha comprobado que existe la posibilidad de que las bacterias desarrollen resistencia frente a sus propios fagos. Se ha observado la presencia de bacterias resistentes a los fagos en el 80% de los estudios sobre enfermedades gastrointestinales y en aproximadamente el 50% de los estudios en sepsis, que pueden ocurrir por mecanismos como: mutaciones de receptores de superficie bacteriana, presencia de plásmidos, islas génicas móviles portadores de resistencias, procesos de transducción, etc. Todo ello potencialmente paliable con la introducción de los cócteles fágicos¹¹.

Importancia y mecanismo de la fagoterapia en el tratamiento de bacterias multirresistentes

Se denomina bacterias multirresistentes a antibióticos o MDR a aquellas bacterias que presentan resistencia a más de un antibiótico.

Entre los patógenos en los que más comúnmente se ha identificado distintos mecanismos de multidrogoresistencia son los denominados “ESKAPE”, formados por las siglas de *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y las especies de *Enterobacter*¹².

Debido a los principios que hemos identificado anteriormente acerca de la fagoterapia, se propusieron distintos modelos de terapia con fagos.

Primeramente, los cócteles de fagos y en segundo lugar, la terapia fágica personalizada.

En la terapia de fagos en cócteles se trata de combinar diferentes fagos para así mejorar la efectividad tras aumentar el número de patógenos potenciales objetivo y ampliar el rango del hospedador (bacteria). A su vez, es una estrategia para revertir la resistencia ya que se espera que, con dicha combinación, la resistencia disminuya dado que se dirigen a diferentes receptores de la superficie bacteriana¹³. Para poder verificar su eficacia se han hecho distintos ensayos clínicos, uno de ellos fue realizado por la FDA en 2006 donde participaban 42 pacientes con úlceras cutáneas. Este ensayo pretendía evaluar la seguridad de combinaciones de ocho fagos para lisar a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*¹⁴. Fueron 39 pacientes quienes completaron el ensayo sin haber demostrado problemas de seguridad con el tratamiento con bacteriófagos, pero tampoco se demostraba una diferencia significativa en cuanto a la frecuencia de efectos adversos, el porcentaje o frecuencia de curación en relación con los grupos de control¹⁵.

Por otra parte, cuando se obtiene al patógeno causante de alguna enfermedad se puede llegar a la producción de fagos personalizados. En contra de esta estrategia estaría el coste, ya que al ser un tratamiento personalizado y por lo tal no puede ser aprovechada para distintos pacientes aumentaría el valor de éste, sin embargo, contiene una ventaja ya que puede combatir la aparición de las resistencias de manera más eficaz además de otorgar una mayor flexibilidad en lo que se refiere al espectro del fago¹². Un caso de terapia personalizada con fagos exitosa fue en un paciente de trasplante de pulmón, por infección de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a fármacos. Se administró al paciente diferentes cócteles por vía intravenosa o inhalación. La susceptibilidad de las bacterias al fago se controló durante el tratamiento, se administraban nuevos cócteles de fagos, conforme iban surgiendo nuevas resistencias¹⁶.

Combinación de fagos con antibióticos.

Debido a los prometedores resultados que demostraron los distintos estudios de la terapia fágica, se planteó su uso sinérgico con los antibióticos para hacer frente a bacterias diana que presenten algún tipo de resistencia antimicrobiana.

Gracias a la especificidad que tienen los fagos por ciertas estructuras superficiales bacterianas, las cuales muchas de estas son utilizadas por las mismas bacterias como defensa contra los antibióticos, supondría una importante consideración al evitar ciertos mecanismos de resistencia¹³.

Por otra parte, debido a la disminuida complejidad que presenta el material genético de los fagos, también se plantea realizar modificaciones de este y una vez de que sean introducidos dentro de las bacterias, se reduzca o elimine los mecanismos de resistencia a ciertos antimicrobianos¹³.

Por todo esto, la fagoterapia ya sea en la aplicación de cócteles de fagos, de una terapia individualizada o de su uso sinérgico con los antibióticos, demuestra ser una posible alternativa resolutoria para el problema que significan las enfermedades bacterianas causadas por cepas multirresistentes.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestra revisión bibliográfica respaldan la idea de que los bacteriófagos poseen un gran potencial terapéutico. Resumiendo didácticamente las ventajas que tiene la terapia con fagos frente a la terapia antimicrobiana convencional para las infecciones bacterianas multirresistentes, presentamos la siguiente tabla.

(Ver **Tabla 1**). Adicionalmente a todas las ventajas ya mencionadas, Yufang Yang et al, resalta la especificidad de los bacteriófagos en el ataque a la bacteria, en su estudio se utilizan microesferas de hidrogel que mejoran la biodisponibilidad de los mismos en el sistema Gastrointestinal, y de esta manera, puedan obtener una mayor eficacia antibacteriana que ciprofloxacina para una colitis ocasionada por *Salmonella thyphimurium*¹⁷.

Por otra parte, un punto muy importante que hemos mencionado en nuestra revisión es la utilización de los fagos en cocteles y también su personalización, en el estudio realizado por Uyttebroek et al, resaltan la creación de cocteles personalizados para tratar a pacientes diabéticos con pancreatitis necrotizante complicado por *Acinetobacter baumannii* multirresistente¹⁸.

Sin embargo, a pesar de toda esta evidencia científica a favor de la terapia con fagos, los inconvenientes fueron estudiados a gran escala, como habíamos mencionado en nuestra revisión bibliográfica, resaltando la resistencia a los fagos y las acciones que se llevan a cabo para superarlas. Según Pilar Domingo Calap en la terapia de fagos, se utilizan fagos estrictamente líticos para eliminarlas rápidamente y evitar la posible transmisión de genes de resistencia entre bacterias¹⁹. Pero por otro lado Frank Ochslin tiene otra conclusión, el refiere que la combinación de fagos y antibióticos podría actuar en sinergia para prevenir la resistencia o aumentar la eficacia terapéutica²⁰. Sin embargo, según Leda Guzzi, el

Tabla 1

Comparación entre fagoterapia y antibióticos en bacterias multirresistentes.

	ANTIBIÓTICOS	BACTERIOFAGOS	RELEVANCIA CLÍNICA
Especificidad	Espectro amplio o reducido; posible afectación de microbiota	Alta especificidad por cepa bacteriana	Menor disbiosis
Impacto en microbiota	Alteración frecuente	Mínimo impacto	Beneficio en pacientes vulnerables
Efectos adversos	Relativamente frecuentes	Generalmente bien tolerados, aun en estudio	Ventaja en tratamientos prolongados
Desarrollo de resistencia	Frecuente y en aumento	Posible, con capacidad de coevolución	Alternativa frente a bacterias resistentes y multirresistentes
Eficacia en bacterias multirresistentes	Reducida	Elevada en cepas específicas	Opción en infecciones refractarias
Eficacia en biofilms	Limitada	Alta	Relevante en infecciones crónicas
Adaptabilidad terapéutica	Limitada	Alta (modificación genética de fagos)	Flexibilidad frente a resistencia emergente
Farmacocinética	Bien establecida	Variable, aun en estudio	Limitación actual de la fagoterapia

Nota: Elaboración propia a partir de estudios previos sobre fagoterapia y resistencia bacteriana.

inconveniente es que cada fago que compone el cóctel requiere una reducción en la dosis individual para poder coformularse²¹.

Por otra parte, también existen otros inconvenientes, como la posibilidad de que los fagos interfieran entre sí, por ejemplo, compitan por el mismo receptor de la célula bacteriana y generen resistencia cruzada y se asocia con las interacciones directas de los fagos y el sistema inmune del huésped induciendo cascadas de señalización dando lugar a citocinas elevadas, aumento de la infiltración de células inmunitarias, aumento de la fagocitosis y activación de la inmunidad adaptativa (respuesta de células T y producción de anticuerpos)²¹. Además, tal como hemos desarrollado la resistencia bacteriana a fagos, según Oromi A. et al, es casi inevitable su desarrollo, y planteará desafíos para la planificación de fagoterapia, agregando que la resistencia a fagos en entornos clínicos es

desconocida, nos plantea que el aislamiento de bacterias resistentes a fagos se convierta en un objetivo importante de ensayos clínicos que la declaración de helsinki²³. Sin embargo, según evalúen eficacia y seguridad del tratamiento con fagos²².

Teniendo en cuenta el punto de la eficacia y la seguridad de la fagoterapia, la falta de datos clínicos acerca de estos, hace que se conviertan en la principal limitación en su implementación como terapia estandarizada, en la revisión sistemática de Walter et al, abordan este tópico haciendo alusión que la mayor parte de datos que existen de la fagoterapia son de infecciones difíciles de tratar y solamente teniendo de respaldo el artículo 37 de Pirnay et al, se alude esta falta de datos clínicos la personalización de las terapias y la dificultad en el acceso a fagos efectivos y adecuados²⁴.

CONCLUSIÓN

La evidencia revisada confirma la alta especificidad con la que los fagos reconocen, infectan y lisan bacterias, así como su capacidad de autorreplicación intrabacteriana, ampliamente destacada como un factor que potencia su eficacia terapéutica. No obstante, algunos estudios señalan variaciones en la eficiencia lítica según el tipo de fago y el microambiente, lo que introduce discrepancias relevantes para su uso clínico.

En comparación con los antibióticos, la literatura coincide en resaltar su especificidad, el bajo riesgo de generar resistencia y su potencial adaptativo. Sin embargo, esta misma especificidad puede limitar su efectividad ante poblaciones bacterianas genéticamente heterogéneas, en contraste con agentes de amplio espectro. Los desafíos señalados (dificultad para aislar fagos óptimos, falta de estandarización y riesgo de liberación de toxinas tras la lisis) concuerdan con reportes previos. Aunque se proponen estrategias como cócteles o ingeniería fágica, persisten discrepancias sobre su viabilidad, seguridad y aceptación regulatoria.

En conjunto, los fagos emergen como una alternativa prometedora frente a la resistencia antimicrobiana, pero su adopción clínica requiere investigación comparativa más rigurosa, procesos estandarizados y resolución de las divergencias existentes.

BIBLIOGRAFÍA

- Chhabra S, Taksande AB, Munjewar P. The penicillin pioneer: Alexander Fleming's journey to a medical breakthrough. *Cureus*. [Internet] 2024;16(7):e65179 [citado 2024 Sep 11]. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/275581-the-penicillin-pioneer-alexander-flemings-journey-to-a-medical-breakthrough#!/>
- Cárdenas J, Castillo O. Combatiendo la resistencia bacteriana: una revisión sobre las terapias alternativas a los antibióticos convencionales. *Bo Venez Infectol* [Internet]. 2019;29(1):11-9 [citado 2024 Abr 11]. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_bvi/article/view/16897
- González Carballo G. C., García Marín, C. Mecanismos de resistencia a la colistina, la nitrofurantoina y la fosfomicina en Enterobacterias. *Acta medica costarricense*. [Internet] 65(2), 1–10. [citado 2024 Abr 25] Disponible en: https://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta_Medica/article/view/1272
- Peterson E, Kaur P. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria, and clinical pathogens. *Front Microbiol*. [Internet] 2018;9:2928. [citado 2024 May 10].

- Disponble en:
<https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2018.02928/full>
5. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología médica. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2020. p.137.
 6. Navarrete N. Bacteriófagos. Rev Fac Med Humana. [Internet] 2020;20(1):164–5. [citado 2024 May 10] Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2308-05312020000100164&script=sci_arttext
 7. Borrego JJ. ¿Se comunican los virus? Encuentros en la Biología. 2019; Vol XII (No. 168):7-14.
 8. M, Zhang T, Yu M, Chen Y-L, Jin M. The life cycle transitions of temperate phages: regulating factors and potential ecological implications. Viruses. [Internet] 2022;14(9):1904. [citado 2024 May 22] Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/9/1904>
 9. Koonin EV, Makarova KS. Origins and evolution of CRISPR-Cas systems. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. [Internet] 2019;374(1772):20180087. [citado 2024 Jun 5] Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6452270/>
 10. Pablo B, Montoya G. CRISPR-Cas12a: functional overview and applications. Biomed J. [Internet] 2020;43(1):8–17. [citado 2024 Jun 5] Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7090318/>
 11. Rodríguez P. La Fagoterapia Como Alternativa Terapéutica. Universidad de La Laguna. Repositorio Institucional [Internet] 2020. [citado 2024 Sep 6]. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/handle/915/19979>
 12. Azeredo J, Sutherland I. The use of phages for the removal of infectious biofilms. Curr Pharm Biotechnol. [Internet] 2008;9(4):261–6 [citado 2024 Sep 10]. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpb/2008/00000009/00000004/art00008>
 13. Wang C-H, Hsieh Y-H, Powers ZM, Kao C-Y. Defeating antibiotic-resistant bacteria: exploring alternative therapies for a post-antibiotic era. Int J Mol Sci [Internet] 2020;21(3):1061. [citado 2024 Sep 13]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/3/1061>
 14. Ruiz Román A. Tratamiento con fagos para bacterias multirresistentes [Trabajo de grado]. Elche: Universidad Miguel Hernández; [Internet] 2021 Jun 9 [citado 2024 Nov 7]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/11000/25908>
 15. Rhoads DD, Wolcott RD, Kuskowski MA, Wolcott BM, Ward LS, Sulakvelidze A. Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial. Journal of Wound Care. [Internet] 2009 Jun;18(6):237–43. [citado 2026 Abr 3]. Disponible en: <https://www.magonlineibrary.com/doi/abs/10.12968/jwc.2009.18.6.42801>
 16. Reina J, Reina N. Phage therapy, an alternative to antibiotic therapy? Rev Esp Quimioter. [Internet] 2018;31(2):101–4. [citado 2024 Nov 7] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159377/>
 17. Yang Y, Li R, Zhong Q, Guo Y, Wu R, Chen H, et al. In situ gut microbiota editing: enhancing therapeutic efficacy for bacterial colitis by compatible oral hydrogel microspheres with phages. Nature Communications [Internet]. 2025 Nov 6 [citado 2025 Nov 21]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-025-65498-1>
 18. Uyttebroek S, Chen B, Onsea J, Ruythooren F, Debaveye Y, Devolder D, et al. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review. Lancet Infect Dis. [Internet] 2022;22(8):e208–e220. [citado 2026 Ene 8]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35248167/>.
 19. Domingo-Calap P, Ferriol-Gonzales C. Fagos como herramientas biomédicas contra superbacterias. Genética Médica y Genómica [Internet]. 2023;26(1):61-66. [citado 2025 Nov 6]. Disponible en: https://genotopia.com/revista_gm/gmgrev29-fagos-bacterias/
 20. Oechslin F. Resistance development to bacteriophages occurring during bacteriophage therapy. Viruses. [Internet] 2018;10(7):351. [citado 2025 Feb 7] Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/10/7/351>
 21. Guzzi L. Fagoterapia: una alternativa emergente en la era de la multirresistencia antibiótica. Actualizaciones Sida Infectol. [Internet] 2023;31(112):53–76. [citado 2025 Feb 7] Disponible en: <https://revista.infectologia.info/index.php/revista/es/article/view/123>
 22. Oromí-Bosch A, Antani JD, Turner PE. Developing phage therapy that overcomes the evolution of bacterial resistance. Annu Rev Virol. [Internet] 2023;10(1):503–24. [citado 2025 Feb 13]. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-virology-012423-110530>
 23. Walter N, Mirzaei M, Deng L, et al. The Potential of Bacteriophage Therapy as an Alternative Treatment Approach for Antibiotic-Resistant Infections. Med Princ Pract. [Internet] 2024;33(1):1–9. [citado 2026 Ene 8]. Disponible en: <https://karger.com/mpp/article/33/1/1/868367/The-Potential-of-Bacteriophage-Therapy-as-an>
 24. Pimay JP, Kutter E. Bacteriophages: it's a medicine, Jim, but not as we know it. Lancet Infect Dis. [Internet] 2021 Mar;21(3):309–311. [citado 2026 Ene 8]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30464-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30464-3/abstract)