



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Potencial terapéutico de bacteriófagos frente al *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

Jennifer Elizabeth Ilbay-Mayta<sup>1,a</sup>  | Daniela Alexandra Rosero-Freire<sup>1,b</sup>  

<sup>1</sup> Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.

<sup>a</sup> Bachiller en Ciencias de la Salud.

<sup>b</sup> Master en Inmunología Avanzada.

### Palabras clave:

bacteriófagos; fagoterapia; *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA); resistencia a los antimicrobianos (AMR) (fuente: DeCS-BIREME).

## RESUMEN

La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno en el cual los microorganismos como las bacterias se vuelven resistentes a los medicamentos que antes eran efectivos para eliminarlas o controlar su crecimiento. Según la OMS, uno de los patógenos prioritarios que necesita una alternativa terapéutica es el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), debido a su gran cantidad de mecanismos de patogenicidad, su capacidad de sintetizar biopelículas y su particularidad de variación clonal para expandirse y colonizar nuevos medios. La terapia con bacteriófagos ha mostrado un amplio enfoque para tratar infecciones causadas por este patógeno, dada su alta especificidad y efectividad para matar a la bacteria huésped. Sin embargo, aún se hallan algunos obstáculos para su uso terapéutico en humanos, por lo que se requiere realizar más ensayos clínicos. En este artículo de investigación se detallan casos y estudios clínicos que proporcionan información útil que puedan acotar con otros estudios clínicos posteriores.

# Therapeutic potential of bacteriophages against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

### Keywords:



bacteriophages; phage therapy; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA); antimicrobial resistance (AMR) (source: MeSH-NLM).

## ABSTRACT

Antimicrobial resistance is a phenomenon in which microorganisms such as bacteria become resistant to drugs that were previously effective in eliminating or controlling their growth. According to the WHO, one of the priority pathogens needing an alternative therapy is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), due to its numerous pathogenic mechanisms, its ability to synthesize biofilms, and its unique clonal variation that allows it to spread and colonize new environments. Phage therapy has shown a broad approach to treating infections caused by this pathogen, given its high specificity and effectiveness in killing the host bacteria. However, there are still some obstacles to its therapeutic use in humans, requiring more clinical trials. This research article details cases and clinical studies that provide useful information, which can be complemented by subsequent clinical studies.

**Citar como:** Ilbay-Mayta JE, Rosero-Freire DA. Potencial terapéutico de bacteriófagos frente al *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Rev Peru Cienc Salud. 2024;6(1):48-57. doi: <https://doi.org/10.37711/rpcs.2024.6.1.444>

### Correspondencia:

 Daniela Alexandra Rosero Freire  
 da.roserof@uta.edu.ec



## INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por hongos, bacterias o fabricadas sintéticamente con el fin de matar a bacterias, dada su acción bactericida y Bacteriostática <sup>(1)</sup>. Estos son utilizados como tratamiento de diferentes infecciones bacterianas; sin embargo, con el pasar de los años se ha generado una resistencia antimicrobiana (AMR), en la cual los microorganismos, como bacterias, virus, hongos y parásitos, desarrollan la capacidad de resistir los efectos de los medicamentos antimicrobianos que antes eran eficaces contra ellos. Cuando los microorganismos desarrollan resistencia a estos medicamentos se vuelven menos efectivos en el tratamiento de las infecciones, lo que puede llevar a una mayor persistencia de la enfermedad, mayores costos de atención médica y un mayor riesgo de propagación de infecciones <sup>(1,2)</sup>.

La causa principal de la resistencia a los antibióticos es la automedicación, debido a que la mayoría de la población intenta controlar infecciones víricas con antibióticos o, a su vez, utilizan dosis o tiempos de tratamiento inadecuados <sup>(2-5)</sup>. A nivel ganadero se utilizan antibióticos en bajas dosis como suplemento alimenticio para estimular el crecimiento de los animales; de igual manera, a nivel agrícola se usan para estimular el crecimiento vegetal eliminando patógenos bacterianos de plantas, para evitar así las plagas agrícolas. En consecuencia, esto puede transmitirse a los seres humanos a través de la cadena alimentaria y contribuir a la resistencia bacteriana <sup>(6)</sup>.

En 2022, la primera evaluación integral sobre el impacto de resistencia a los antimicrobianos (AMR) en la salud mundial estimó que 4,95 millones de muertes en 2019 estaban asociadas con AMR <sup>(7)</sup>. Además, las tres cuartas partes de las muertes por AMR son ocasionadas por seis especies catalogadas como patógenos prioritarios según la Organización Mundial de la Salud (OMS) <sup>(4,7)</sup>. Por otra parte, se evaluó que para el año 2050 habrá 10 000 millones de muertes al año a nivel global por esta causa <sup>(8,9)</sup>.

Uno de los patógenos prioritarios causante de muerte es el *S. aureus*, un coco Gram positivo causante de miles de muertes por infecciones cutáneas en la antigüedad; sin embargo, en 1928 el médico británico Alexander Fleming descubrió la penicilina como tratamiento para este patógeno <sup>(3,6)</sup>. A pesar de ello, años después el *S. aureus* desarrolló resistencia a la penicilina y en 1960 se introdujo la metilicina, la cual volvió a tomar el control sobre las infecciones <sup>(3)</sup>. Desafortunadamente, la bacteria también adquirió resistencia a este antibiótico, donde se reportaron aislamientos de MRSA <sup>(2,6,12)</sup>. A partir de

este acontecimiento, los científicos han ido realizando experimentos contra el MRSA, para controlar las infecciones ocasionadas por este microorganismo <sup>(13)</sup>.

La OMS indica que el MRSA se ha convertido en un gran problema a tratar, debido a que ha causado más de 100 000 muertes atribuibles a la AMR en 2019 <sup>(1,7)</sup>. A causa de esto se están experimentando nuevas estrategias terapéuticas en las que se incluyen terapias con bacteriófagos <sup>(7,14)</sup>.

Los bacteriófagos o fagos son virus que están compuestos por una cápside que contiene ácido desoxirribonucleico (ADN) y una vaina formada por fibras finas proteicas. Se encuentran en todos los ecosistemas regulando las poblaciones de bacterias en la naturaleza, dado que las parasitan al introducir su ácido nucleico <sup>(15)</sup>. Se clasifican en fagos líticos y temperados; los fagos que siguen el ciclo lítico van a introducir su material genético en la bacteria para posteriormente lisarla y provocar múltiples copias de sí mismos. Por otro lado, los fagos temperados o lisogénicos no van a ocasionar daño a la bacteria, dado que su replicación está vinculada con la replicación de la bacteria huésped <sup>(15-17)</sup>.

En la actualidad, la ciencia ha dado grandes avances en cuanto al mejoramiento con el uso de fagos en algunas terapias; por ello, se cree que el MRSA no es la excepción. Se han efectuado experimentos en modelos animales vertebrados e invertebrados, donde se ha comprobado que la introducción de distintos bacteriófagos específicos erradican las infecciones causadas por este patógeno <sup>(8,18)</sup>.

Por ello, mediante revisión bibliográfica, este artículo tuvo el objetivo analizar el potencial terapéutico de bacteriófagos frente al MRSA como una posible alternativa para el tratamiento médico en humanos.



## MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos en inglés español, publicados desde el año 2018 en adelante, y artículos precedentes de este año que acotaron información relevante al tema, relacionados a procedimientos terapéuticos con bacteriófagos en MRSA. Para el desarrollo de la investigación se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos, entre las que se encuentran: Scopus, Scielo, Pubmed, NCBI, Google académico, Medigraphic, e información epidemiológica obtenida de la OMS. Se hizo uso de términos MeSH como: ("Methicillin-Resistant") OR ("Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*") AND [Antimicrobial resistance], [Phagotherapy], (*Staphylococcus aureus*),

(mechanisms of pathogenicity), (phages lytics), [MRSA epidemiology], [“gene resistant”]).

### Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron estudios de cohorte analíticos, descriptivos, metaanálisis y algunos ensayos clínicos donde se haya estudiado la fagoterapia frente al *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; por el contrario, se excluyeron estudios que no hayan utilizado la fagoterapia como tratamiento hacia este patógeno o aquellos estudios que hayan reportado otros mecanismos de resistencia.

### Selección de los artículos

El proceso de selección de artículos para este estudio se basó en la lectura de dos investigadores, los mismos que realizaron los análisis y se aseguraron de que se cumplieran estrictamente los criterios de inclusión anteriores.



## DESARROLLO Y DISCUSIÓN

El *S. aureus* es un coco Gram positivo,  $\beta$ -hemolítico, coagulasa y catalasa positivo <sup>(19,20)</sup>. Se encuentra agrupado en racimos y habita normalmente en la microflora normal del cuerpo humano, exactamente en pliegues cutáneos, cavidad nasofaríngea y piel. También se ha observado que se hallan en los alimentos y algunas superficies como dispositivos médicos <sup>(3,6,12,19)</sup>. Este agente es causante de diversas infecciones locales de la epidermis además de endocarditis, neumonía, bacteriemia y osteomielitis, que se deben a diferentes factores de virulencia sintetizados por genes que expresan que a lo largo de su vida <sup>(2,4,12,18,19,21)</sup>.

### Mecanismos de patogenicidad

El *S. aureus* y el MRSA expresan una amplia gama de mecanismos de patogenicidad en los que se incluyen proteínas de superficie, toxinas pirogénicas, enzimas y genes (ver Figura 1) que se encuentran en elementos genéticos móviles de la bacteria, los cuales facilitan la adhesión tisular, la evasión inmunitaria y el daño a la célula huésped <sup>(6,20–23,25)</sup>.

El factor de virulencia propio del MRSA se caracteriza por la presencia del gen *mecA*, transferido genéticamente por el casete cromosómico estafilocócico *mec* (SCC*mec*), un elemento genético móvil <sup>(22,23)</sup>. Actualmente, también se ha evidenciado la participación de los genes *mecB* y *mecC*; sin embargo, son variantes más recientes y menos comunes <sup>(24)</sup>. El gen *mecA* sintetiza la proteína de unión a la penicilina 2a (PBP2a), responsable del entrecruzamiento de los peptidoglicanos en la pared celular del *S. aureus*, que le otorga una baja afinidad por los  $\beta$ -lactámicos, obstaculizando su control y tratamiento <sup>(6,20–23)</sup>.

La capacidad del MRSA para sintetizar biopelículas también es uno de los factores de virulencia más controversiales, debido a su cooperación junto con la bacteria para causar infecciones crónicas. Las biopelículas están conformadas por exopolisacáridos y proteínas estructurales de superficie como la adhesina intercelular de polisacáridos (PIA), que representa el 90 % de la biomasa de las biopelículas <sup>(6,14,17,19,23)</sup>. Este mecanismo se asocia principalmente con la colonización de dispositivos médicos, como catéteres, válvulas cardíacas, prótesis articulares, entre otros; generando un problema de gran relevancia a nivel hospitalario por su difícil erradicación <sup>(2–4,14,19,27)</sup>.

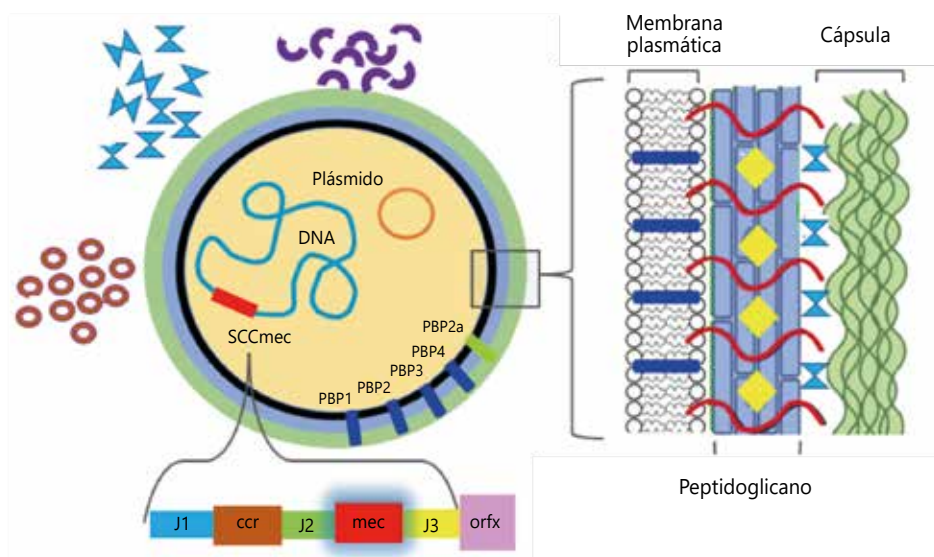


Figura 1. Estructura celular y factores de patogenicidad de *S. aureus* y MRSA <sup>(24)</sup>

Así como las biopelículas, existen otros factores patogénicos, los mismos que se mencionan a continuación.

### 1. Proteínas de superficie

- 1.1 Proteína A: se adhiere a la inmunoglobulina IgG previniendo la opsonización del sistema de complemento y la fagocitosis.
- 1.2. Proteínas de unión a fibronectina (FnBPA, FnBPB): reconocen la fibronectina para invadir y colonizar los tejidos heridos.
- 1.3. Factores de aglomeración (Clf A y Clf B): reconocen el fibrinógeno en el plasma del huésped, provocando una aglomeración de bacterias.

### 2. Toxinas pirogénicas

- 2.1. Citotoxinas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ : son tóxicas para varias células. Dentro de estas citotoxinas se destaca la hemolisina  $\alpha$ , cuya función es hidrolizar a los eritrocitos para aumentar la disponibilidad de hierro a la bacteria.
- 2.2. Leucocidina de Panton Valentine (PVL): hidroliza a los leucocitos, principalmente neutrófilos.
- 2.3. Toxinas exfoliativas: destruye las uniones intercelulares de las células de la capa granulosa de la epidermis. Se asocia con el síndrome de la piel escaldada o enfermedad de Ritter, y ocurre en bebés o niños menores de cinco años.
- 2.4. Enterotoxinas (A-E): superantígenos que causan intoxicación alimentaria en humanos, debido a que es una toxina termoestable, resistente a ebullición y a enzimas digestivas.
- 2.5. Toxina 1 del Síndrome de Shock Tóxico (TSST-1): superantígeno que destruye las células endoteliales.

### 3. Enzimas

- 3.1. Coagulasas: transforma el fibrinógeno en fibrina.
- 3.2. Catalasas: cataliza la conversión del peróxido de hidrógeno.
- 3.3. Hialuronidasas: cataliza la degradación del ácido hialurónico, facilitando la dispersión de la bacteria a los tejidos del huésped.
- 3.4. Nucleasas: hidrolizan el DNA.
- 3.5. Penicilasas: hidrolizan las penicilinas
- 3.6. Estafiloquinasas: lisan los coágulos de fibrina <sup>(2,6,14,20,21,23-25,27)</sup>.

### Cepas de *Staphylococcus Aureus* resistente a la meticilina

#### 1.1. Cepas de *S. aureus* resistente a la meticilina asociadas a la atención hospitalaria (MRSA-HA)

Las cepas de MRSA-HA son más persistentes, virulentas y difíciles de eliminar, debido a que en

el ambiente hospitalario la resistencia antimicrobiana se expresa al límite, dado que los pacientes se encuentran agrupados en un espacio limitado recibiendo antimicrobianos, lo que implica una "presión" sobre las bacterias, logrando que estas desarrollen mecanismos de resistencia y su transmisión en el ambiente sanitario <sup>(2,4,6,23)</sup>. El MRSA-HA se transmite fácilmente a pacientes con hospitalización prolongada o que tengan heridas posoperatorias, debido a que sintetiza biopelículas que colonizan instrumentos médicos como catéteres, tubos endotraqueales e instrumentos quirúrgicos, siendo estos pacientes los más vulnerables para ser infectados <sup>(2,6,13,19)</sup>.

#### 1.2. Cepas de *S. aureus* resistente a la meticilina asociadas a la comunidad (MRSA-CA)

El MRSA-CA se originó en personas fuera de la atención médica, dejando de considerarse este patógeno una bacteria nosocomial <sup>(6,14,23)</sup>. Las cepas de MRSA-CA se manifiestan en personas fuera de la atención médica y se transmiten por contacto directo o indirecto con el hospedero, generando infecciones cutáneas leves y de tejidos blandos <sup>(2,6,20,23)</sup>.

#### 1.3. Cepas de *S. aureus* resistente a la meticilina asociadas a la ganadería (MRSA-LA)

El MRSA-LA se halla en animales domésticos, principalmente en cerdos. Las personas con más probabilidad a infectarse son las personas que laboran en camales, los veterinarios y granjeros. Por otra parte, algunos informes han indicado la presencia de MRSA-LA en la producción de alimentos cárnicos derivados de estos animales; sin embargo, no se ha comprobado el origen de estos hallazgos, debido a la gran variedad de métodos utilizados y la falta de datos cuantitativos en los niveles de MRSA en la mayor parte de las investigaciones <sup>(2,6,23)</sup>.

### Tratamiento actual

El método estándar de vigilancia para detectar infecciones ocasionadas por el MRSA es el cultivo; sin embargo, no existe un tratamiento específico para los pacientes afectados por este patógeno, por lo que la terapia debe acoplarse al sitio y a la gravedad de infección de cada persona, tomando en cuenta los resultados de los cultivos microbiológicos, las pruebas de susceptibilidad y la clínica del paciente <sup>(28-30)</sup>.

Los glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), la daptomicina, linezolid, clindamicina o las cefalosporinas de quinta generación, como la ceftarolina, son medicamentos de elección por los médicos para combatir las infecciones causadas

por bacterias Gram positivas multirresistentes como el MRSA <sup>(2,6,20,23)</sup>. No obstante, en la actualidad este patógeno ha desarrollado mecanismos de resistencia en varias familias de antibióticos, como macrólidos, lincosamidas, estreptograminas (MLS<sub>B</sub>) y, peor aún, resistencia intermedia y total a la vancomicina (VISA, VRSA) <sup>(2,12,26)</sup>. Esto genera una crisis creciente con una elevada carga sanitaria y económica, por lo que es urgente hallar estrategias alternativas para las diferentes patologías derivadas de estas cepas multirresistentes <sup>(8,31)</sup>.

### Terapia con bacteriófagos

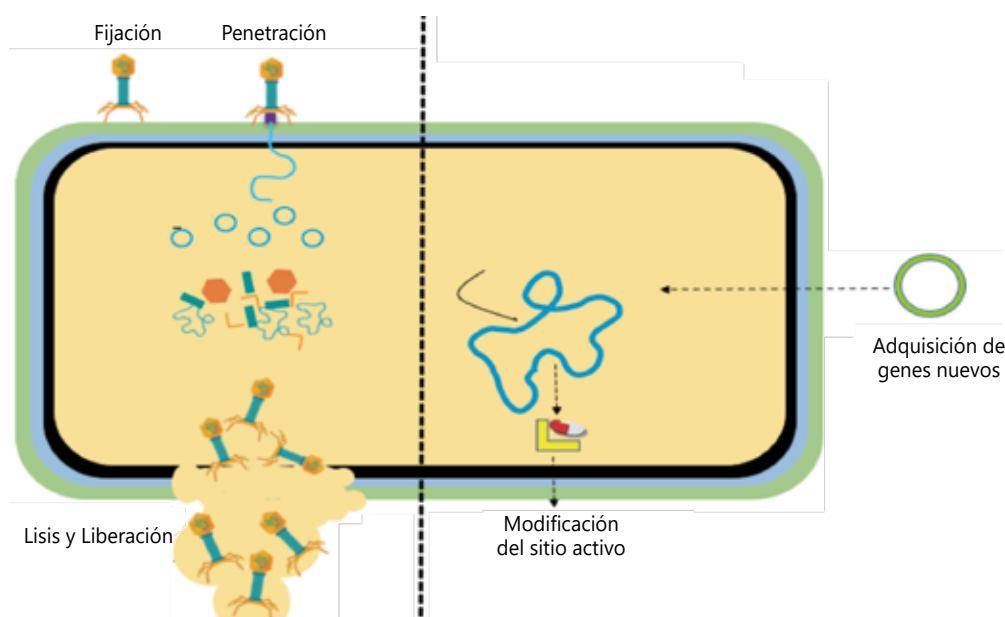
La terapia con bacteriófagos es una alternativa para combatir infecciones ocasionadas por bacterias multirresistentes, ya que estas poseen una alta especificidad y tienen espectros de acción estrechos, por lo que evitan la disbiosis bacteriana <sup>(12,14,32,33)</sup>.

Los bacteriófagos o fagos son virus que requieren de un huésped bacteriano para sobrevivir y pueden entrar en el ciclo lisogénico o lítico después de la infección. En la etapa lisogénica, el fago integra su material genético en el genoma de la bacteria, lo que se denomina profago, el cual permanece inactivo dentro del huésped <sup>(15,17,32)</sup>. El fago lisogénico puede codificar factores de virulencia letales y transferirlos a otras bacterias de forma horizontal en cada división celular <sup>(8,25,34)</sup>.

Durante el ciclo lítico, los fagos invaden la bacteria diana, donde se replican rápidamente para lisis la pared celular mediante endolisinas y, finalmente, liberar los fagos nuevos <sup>(15,17,25)</sup>.

Para fines terapéuticos, los fagos líticos son los más adecuados como terapia frente al MRSA <sup>(34)</sup>. La mayoría de estos fagos pertenecen a las familias *Myoviridae*, *Siphoviridae* y *Podoviridae*, los cuales han mostrado mayor eficacia para matar bacterias multirresistentes y erradicar biopelículas que conllevan a infecciones crónicas <sup>(8,25,33)</sup>. Los fagos, al igual que otros virus, son reconocidos por el sistema inmune, el cual estimula a un sinnúmero de anticuerpos para eliminarlos de la circulación por medio del sistema fagocítico mononuclear o la respuesta inmune innata, antes de que los fagos logren infectar a las bacterias diana <sup>(32)</sup>. Este evento influye negativamente en la eficacia de la fagoterapia, especialmente si se aplican dosis repetidas de fagos durante un largo periodo de tiempo <sup>(25,31)</sup>. La ingeniería genética a causa de este suceso ha desarrollado diferentes aplicaciones para modificar el genoma de los fagos, disminuyendo su inmunogenicidad y, de esta manera, mejorar la clínica del paciente <sup>(25)</sup>. A diferencia de los antibióticos, existe una mínima probabilidad de que las bacterias adquieran resistencia a los fagos. Algunos estudios han combinado diferentes fagos (coctel de fagos) o fagos con antibióticos como métodos más seguros para evitar resistencias y proporcionar un tratamiento más concreto y seguro <sup>(5,26,35)</sup>.

Es una labor desafiante encontrar fagos específicos y adecuados que satisfagan los requisitos reglamentarios para la aplicación en diferentes cepas de MRSA <sup>(8)</sup>. Los bacteriófagos tienen la particularidad de unirse a la bacteria mediante un receptor específico. Los ácidos teicoicos que conforman la pared celular (WTA) son receptores comunes de las bacterias Gram positivas que los fagos utilizan para penetrar



**Figura 2.** Acción lítica de los bacteriófagos y mecanismos de resistencia a los antibióticos por MRSA <sup>(2)</sup>



su material genético <sup>(25)</sup>. Se han identificado más de 200 fagos estafilocócicos líticos, en su mayoría procedentes de aguas residuales que han sido probados en diferentes animales de experimentación e incluso en humanos <sup>(8,12,18)</sup>. La mayoría de estas investigaciones realizadas a lo largo de los años hasta la actualidad se encuentran en la fase I y II de los ensayos clínicos, los cuales han mostrado resultados positivos y alentadores (ver Tabla 1) <sup>(2,32)</sup>.

Recientemente, se han revelado ensayos clínicos aleatorios relacionados a la terapéutica con fagos en humanos para combatir patologías causadas por

el *S. aureus* y otras bacterias multirresistentes, pero de los que aún no se han publicado resultados <sup>(2,18)</sup>. Uno de los estudios evalúa la terapia con fagos en combinación con antibióticos en infecciones de prótesis articulares de cadera o rodilla mediante un estudio de grupos paralelos <sup>(18)</sup>. Otro estudio evalúa la seguridad y la tolerancia de un cóctel SPK de 14 fagos, administrado por vía tópica en heridas o infecciones por quemaduras de segundo grado. Y un tercer ensayo clínico multicéntrico, controlado, de dos grupos paralelos y doble ciego analiza la efectividad de un fago administrado por vía tópica en úlceras infectadas de pie diabético <sup>(2,18)</sup>.

**Tabla 1.** Ejemplos de fagos empleados en modelos animales y humanos para tratar infecciones por el MRSA o VISA

Fago/ Coctel de fago	Cepa Bacteriana	Combinación	Tipo de Infección	Resultados	Ref
VB_SauS_SH-St 15644	MRSA	-	Abscesos (ratones)	Disminución de infiltración de células inflamatorias y el daño de la estructura tisular en los abscesos. Se inyectó 108 UFP por vía subcutánea.	(12)
MSa	MRSA	-	Infección sistémica y formación de abscesos (ratones)	Eliminación de bacterias en la sangre con una dosis de 106 a 109 UFP por vía subcutánea e intravenosa.	(36)
MR-10	MRSA	Linezolid	Infección sistémica (ratones)	Se controló considerablemente la infección 30 minutos después de la administración de una dosis de 108 UFP.	(37)
J-Sa36, Sa83 y Sa87	MRSA	-	Herida en piel y tejidos blandos (ratones diabéticos)	Disminución de bacterias y cierre de heridas después de los 3, 5 y 7 días después de la infección con una dosis de 7,9 a 10 UFP.	(38)
MR-5 y MR-10	MRSA	-	Infección de piel y tejidos blandos (ratas)	Supervivencia del 100 % después de 12 horas post-infección con dosis administradas de 108 o 110 UFP por vía intramuscular	(39)
MR-5	MRSA	Linezolid y Biopolímeros	Infecciones óseas y articulares (ratones)	Erradicación de las infecciones eficazmente con una inyección en la articulación de 109 UFP.	(40)
Sb-1	MRSA	Teicoplanina	Osteomielitis e infección de implantes ortopédicos (ratones)	Neutralizó la formación de biofilms y redujo la carga bacteriana. Se inyectó 107 UFP vía tópica.	(41)
2003, 2002, 3A y K	MRSA	Teicoplanina	Neumonía asociada al ventilador (ratas)	Mejoría en los resultados histopatológicos y tasas de supervivencia significativas. Se inyectaron 109 UFP a las 2, 4, 12, 24, 48 y 72 horas postinfección. Tipo de administración: vía intravenosa	(42)
Sb-1	MRSA	-	Osteomielitis de falange distal (humano)	Se volvió a osificar la falange distal exitosamente	(43)
Sb-1	VISA	Daptomicina Ceftarolina	Aislados de pacientes	Reducción de las poblaciones de S.aureus incluso de las biopelículas.	(35)
phiMR003	MRSA	-	Infección de heridas y abscesos (ratones)	Disminución de la carga bacteriana y células inflamatorias	(31)
4PHCISA25	MRSA	-	Abscesos (ratones)	Inhibición del desarrollo de abscesos dentro de las 24 horas Inyección: 10 9 UFP	(34)
PHB22a, PHB25a, PHB38a y PHB40a	MRSA	Ca2+ Zn2+	Infección sistémica (larvas)	Disminución de la carga bacteriana y aumento de la tasa de supervivencia. En los ratones se inyectó 1x109 UFP por vía intraperitoneal y en las larvas 4 x 107 UFP en su vientre.	(26)
44AH, P68 y K	MRSA	-	Aislados clínicos de diferentes muestras (orina, sangre y heridas)	Se lisaron 24 de 30 aislamientos de MRSA	(8)

Diferentes estudios anteriores y actuales han mostrado resultados eficaces y alentadores para la aplicación futura de la fagoterapia <sup>(2,18,25,44)</sup>. En el 2018 inclusive se abrió un centro de experimentación con fagos (Centro de Aplicaciones y Terapéutica Innovadoras de Fagos) en California (EE. UU.), el cual ha contribuido con la formulación e identificación de diversos fagos para uso terapéutico <sup>(44)</sup>. Es importante recalcar que el uso de bacteriófagos en el tratamiento de infecciones bacterianas es un campo de investigación activo y en evolución.

Existen países desarrollados como Georgia o Rusia que proveen productos comerciales a base de fagos a ciertos países occidentales; esto dependiendo de las políticas en que se rija cada país, ya que dichos productos pueden tener problemas de importación debido a la falta de certificación, información analítica o trazabilidad del producto <sup>(44)</sup>. Actualmente no hay productos de uso comercial registrados que hayan sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA); mucho menos que se hayan establecido protocolos de terapia estandarizados para tratar infecciones por MRSA, VISA o VRSA <sup>(31,44)</sup>. Hay que tener en cuenta que la información médica avanza rápidamente y es posible que en el futuro se desarrollen fagos específicos para el tratamiento de infecciones por bacterias multirresistentes.

En el presente artículo se muestran diferentes estudios clínicos ya realizados que destacan la eficacia de los bacteriófagos como posible terapia para combatir el MRSA. Los fagos conservan características únicas que han proporcionado grandes avances favorables sin manifestar efectos secundarios negativos en los pacientes que han presentado dichas infecciones estafilocócicas.

Existen parámetros importantes que se deben tomar en cuenta para determinar la eficacia de un tipo de bacteriófago. Entre estas características se encuentran el periodo de latencia y el tamaño de explosión, los cuales se analizan mediante la curva de crecimiento bacteriano de un paso <sup>(14,33)</sup>. En el estudio *in vivo* e *in vitro* de Xinxin Li <sup>(26)</sup>, se utilizó un coctel de fagos (PHB22a, PHB25a, PHB38a y PHB40a) contra la cepa de MRSA S-18, en la que su periodo de latencia fue de 10 min y 20 min y un tamaño de explosión entre 25 y 180 UFC por célula infectada, destacándose de entre los demás estudios.

La mayoría de los estudios apoyan el uso de cocteles de fagos o la combinación con antibióticos para aumentar la eficacia del tratamiento con fagos. Coyne <sup>(35)</sup> demostró en su investigación que los fagos complementados con Daptomicina y Ceftarolina

redujeron las poblaciones bacterianas en diferentes cepas de VISA y de biopelículas. De igual forma, en uno de los estudios actuales, Kifelew indicó que el coctel de fagos (J-Sa36, Sa83 y Sa87), aplicado tópicamente en ratones diabéticos con heridas de piel y tejidos blandos, se redujo significativamente la carga bacteriana en comparación con el grupo de ratones no tratados.

Al igual que las experimentaciones en animales, también se ha hecho uso de estos fagos en algunos estudios aplicados en humanos. Por ejemplo, Fish <sup>(43)</sup> informó de una mujer de 63 años que sufría osteomielitis de la falange distal. Se aplicó una dosis del fago Sb-1 una vez por semana, por aproximadamente seis semanas, donde los resultados fueron la reosificación de la falange y disminución del eritema. Esto evidencia que los fagos pueden ayudar en el tratamiento de la osteomielitis del pie diabético <sup>(43)</sup>.

A pesar de los resultados positivos en varias investigaciones, se han evidenciado disconformidades por algunos autores en cuanto a la aplicación de fagos en algunos ensayos. En un estudio realizado por Kishor <sup>(18,45)</sup>, demostró el éxito que tuvo un coctel de fagos en modelos de conejos que presentaban osteomielitis. No obstante, la conclusión de dicho autor fue cuestionada debido a que la afección del conejo no coincidía con la condición del paciente en quien se replicó el estudio, el cual presentaba una infección crónica persistente <sup>(18)</sup>. Este es uno de los grandes errores que generan algunos autores en relación a la fagoterapia, ya que se emplean modelos animales para el análisis de infecciones agudas y posteriormente se intenta ajustar a las afecciones crónicas en humanos.

La inmunogenicidad de los bacteriófagos también es otro tema de debate, dado que algunos autores mencionan que la capacidad de los fagos de estimular al sistema inmunológico varía dependiendo de varios factores, como el tipo de fago, la dosis y el modo de administración o, su vez, la condición inmunológica del huésped <sup>(31)</sup>. Sin embargo estudios clínicos como el de Zimecki <sup>(46)</sup>, en el que se examina los efectos de la administración de fagos en ratones inmunosuprimidos infectados con *S. aureus* demuestran que es segura y se cree que se cumplió una función de reemplazo de la función inmunológica.

En efecto, es necesario realizar ensayos aleatorizados, de doble ciego y muy bien estructurados, que se basen en la evidencia de la terapia con fagos, así como el mejoramiento de los controles de calidad y seguridad de los preparados fágicos, en los que se precise la mejor vía de administración y dosis requerida de fagos en la terapia <sup>(31,32,44)</sup>.

## Conclusiones

El MRSA y el VISA son cepas de *S. aureus* que han desarrollado resistencia a múltiples antibióticos, lo que las hace difíciles de tratar con los fármacos convencionales. Sin embargo, los bacteriófagos pueden ser una alternativa prometedora debido a su capacidad para infectar y matar bacterias de manera específica, incluidas las cepas resistentes a los antibióticos.

La ventaja de los fagos como terapia es su capacidad para multiplicarse dentro de las bacterias objetivo, lo que amplifica su efecto. Además, los fagos tienen la capacidad de evolucionar rápidamente para adaptarse a las mutaciones bacterianas, lo que puede ayudar a superar la resistencia bacteriana.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que la terapia con bacteriófagos todavía se encuentra en la fase I y II de investigación y desarrollo, debido a la falta de estudios y protocolos bien elaborados, por lo que su uso clínico no está ampliamente establecido en la mayoría de los países. Se requiere, por lo tanto, más investigación para determinar la seguridad, eficacia y aplicaciones específicas de los fagos en el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización Mundial de la Salud. Resistencia antimicrobiana [Internet]. 2021 [Consultado el 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- Álvarez A, Fernández L, Gutiérrez D, Iglesias B, Rodríguez A, García P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals: Latest trends and treatments based on bacteriophages. *J Clin Microbiol*. [Internet]. 2019 [Consultado el 2 de agosto de 2023];57(12). doi: 10.1128/JCM.01006-19
- Niola Toasa AG, Medina Montoya FA, Anchundia Anchundia GM, Peñaranda Coloma JB. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. [Internet]. 2020 [Consultado el 2 de agosto de 2023];4(3). Disponible en: <http://recimundo.com/index.php/es/article/view/853>
- Liu S, Hon K, Bouras GS, Psaltis AJ, Shearwin K, Wormald PJ, et al. APTC-C-SA01: A Novel Bacteriophage Cocktail Targeting *Staphylococcus aureus* and MRSA Biofilms. *Int J Mol Sci*. [Internet]. 2022 [Consultado el 2 de agosto de 2023];23(11). doi: 10.3390/ijms23116116
- Save J, Que YA, Entenza J, Resch G. Subtherapeutic Doses of Vancomycin Synergize with Bacteriophages for Treatment of Experimental Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infective Endocarditis. *Viruses*. [Internet]. 2022 [Consultado el 2 de septiembre de 2023];14(8). doi: 10.3390/v14081792
- Lee AS, De Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. [Internet]. 2018 [Consultado el 2 de setiembre de 2023];4:1-23. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.33>
- Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. [Internet]. 2022 [Consultado el 2 de septiembre de 2023];399(10325):629-55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
- Samir S, El-Far A, Okasha H, Mahdy R, Samir F, Nasr S. Isolation and characterization of lytic bacteriophages from sewage at an egyptian tertiary care hospital against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Saudi J Biol Sci*. [Internet]. 2022 [Consultado el 2 de septiembre de 2023];29(5):3097-106. doi: 10.1016/j.sjbs.2022.03.019
- Kawada-Matsuo M, Le MNT, Komatsuzawa H. Antibacterial peptides resistance in *Staphylococcus aureus*: Various mechanisms and the association with pathogenicity. *Genes (Basel)*. [Internet]. 2021 [Consultado el 15 de septiembre de 2023];12(10). doi: 10.3390/genes12101527
- Alejandro DF, Megan NB, Daniela AS. Fortuna and Serendipity: history of some drugs used in Pediatric Intensive Care. *Andes Pediatr*. [Internet]. 2022 [Consultado el 15 de septiembre de 2023];93(4):591-8. doi: 10.32641/andespediatr.v93i4.4424
- Giraldo-Hoyos N. Historia de la penicilina: más allá de los héroes, una construcción social. *Iatreia* [Internet]. 2021 [Consultado el 15 de septiembre de 2023];34(2):172-9. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/341742>
- Ji J, Liu Q, Wang R, Luo T, Guo X, Xu M, et al. Identification of a novel phage targeting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* In vitro and In vivo. *Microb Pathog* [Internet]. 2020 [Consultado el 15 de septiembre de 2023];149:104317. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104317>
- Tamariz JH, Lezameta L, Guerra H. Fagoterapia frente a infecciones por *Staphylococcus aureus* metilino resistente en ratones. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2014 [Consultado el 15 de septiembre de 2023];31(1). Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/10>
- Rezaei Z, Elikaei A, Barzi SM, Shafiei M. Isolation, characterization, and antibacterial activity of lytic bacteriophage against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing bedsore and diabetic wounds. *Iran J Microbiol*. [Internet]. 2022 [Consultado el 15 de septiembre de 2023];14(5):712-20. doi: 10.18502/ijm.v14i5.10967
- Dominguez Navarrete N. Bacteriófagos. *Rev la Fac Med Humana*. [Internet]. 2020 [Consultado el 23 de septiembre de 2023];20(1):164-5. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rfmh/v20n1/2308-0531-rfmh-20-01-164.pdf>
- Criscuolo E, Spadini S. Phage therapy: An alternative to antibiotics. *Biocommunication of Phages*. [Internet]. 2020 [Consultado el 23 de septiembre de 2023];31(2):335-46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29451376/>
- Ramirez-Sanchez C, Gonzales F, Buckley M, Biswas B, Henry M, Deschenes M V., et al. Successful treatment of *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection with bacteriophage therapy. *Viruses*. [Internet]. 2021 [Consultado el 23 de septiembre de 2023];13(6):1-10. doi: 10.3390/v13061182
- Plumet L, Ahmad-Mansour N, Donyach-Remy C, Kissa K, Sotto A, Lavigne JP, et al. Bacteriophage Therapy for



- Staphylococcus Aureus* Infections: A Review of Animal Models, Treatments, and Clinical Trials. Front Cell Infect Microbiol. [Internet]. 2022 [Consultado el 28 de septiembre de 2023];12(1):1-16. doi: 10.3389/fcimb.2022.907314
19. Pasachova Garzón J, Ramírez Martínez S, Muñoz Molina L. *Staphylococcus aureus*: generalidades, mecanismos de patogenicidad y colonización celular. Nova [Internet]. 2019 [Consultado el 28 de septiembre de 2023];17(32):25-38. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1794-24702019000200025&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1794-24702019000200025&lng=en)
  20. Algammal AM, Hetta HF, Elkelish A, Alkhalifah DHH, Hozzein WN, Batiha GES, et al. Methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA): One health perspective approach to the bacterium epidemiology, virulence factors, antibiotic-resistance, and zoonotic impact. Infect Drug Resist. [Internet]. 2020 [Consultado el 28 de septiembre de 2023];13:3255-65. doi: 10.2147/IDR.S272733
  21. Silva V, Capelo JL, Igrejas G, Poeta P. Molecular epidemiology of *staphylococcus aureus* lineages in wild animals in europe: A review. Antibiotics. [Internet]. 2020 [Consultado el 28 de septiembre de 2024];9(3):1-28. doi: 10.3390/antibiotics9030122
  22. Bastidas B, Méndez M V., Vásquez Y, Requena D. Tipificación del cassette cromosómico estafilocócico de *Staphylococcus aureus* resistentes al metilino en el estado de Aragua, Venezuela. Rev Peru Med Exp Salud Publica. [Internet]. 2020 [Consultado el 30 de septiembre de 2024];37(2):239-45. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.4652>
  23. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2019 [Consultado el 30 de septiembre de 2024];17(4):203-18. <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4>
  24. Mlynarczyk-Bonikowska B, Kowalewski C, Krolak-Ulinska A, Marusza W. Molecular Mechanisms of Drug Resistance in *Staphylococcus aureus*. Int J Mol Sci. [Internet]. 2022 [Consultado el 30 de septiembre de 2024];23(15). doi: 10.3390/ijms23158088
  25. Walsh L, Johnson CN, Hill C, Ross RP. Efficacy of Phage- and Bacteriocin-Based Therapies in Combatting Nosocomial MRSA Infections. Front Mol Biosci. [Internet]. 2021 [Consultado el 3 de octubre de 2024];29(8):654038. doi: 10.3389/fmolb.2021.654038
  26. Li X, Chen Y, Wang S, Duan X, Zhang F, Guo A, et al. Exploring the Benefits of Metal Ions in Phage Cocktail for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infection. Infect Drug Resist. [Internet]. 2022 [Consultado el 3 de octubre de 2024];15:2689-702. doi: 10.2147/IDR.S362743
  27. Nandhini P, Kumar P, Mickymaray S, Alothaim AS, Somsundaram J, Rajan M. Recent Developments in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Treatment: A Review. Antibiotics. [Internet]. 2022 [Consultado el 3 de octubre de 2024];11(5):1-21. doi: 10.3390/antibiotics11050606
  28. Almeida Lema V. Modelo para realizar el inventario de vías en la provincia de Tungurahua, aplicando el Programa ARCGIS 8.3 [Internet]. Ambato: Universidad Técnica De Ambato; 2022 [Consultado el 24 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/2163/4/MaestríaV.T.33-Almeida Lema Vinicio Fabián.pdf>
  29. Wu Q, Sabokroo N, Wang Y, Hashemian M, Karamollahi S, Kouhsari E. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of vancomycin-resistance *Staphylococcus aureus* isolates. Antimicrob Resist Infect Control [Internet]. 2021 [Consultado el 14 de octubre de 2023];10(1):1-13. <https://doi.org/10.1186/s13756-021-00967-y>
  30. Haas W, Singh N, Lainhart W, Mingle L, Nazarian E, Mitchell K, et al. Genomic Analysis of Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from the 3rd Case Identified in the United States Reveals Chromosomal Integration of the vanA Locus. Microbiol Spectr [Internet]. 2023 Mar-Apr [Consultado el 14 de octubre de 2023];11(2):e04317-22. doi: 10.1128/spectrum.04317-22
  31. Suda T, Hanawa T, Tanaka M, Tanji Y, Miyanaga K, Hasegawa-Ishii S, et al. Modification of the immune response by bacteriophages alters methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Sci Rep [Internet]. 2022 [Consultado el 14 de octubre de 2023];12(1):1-14. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19922-x>
  33. Mohammadian F, Rahmani HK, Bidarian B, Khoramian B. Isolation and evaluation of the efficacy of bacteriophages against multidrug-resistant (MDR), methicillin-resistant (MRSA) and biofilm-producing strains of *Staphylococcus aureus* recovered from bovine mastitis. BMC Vet Res [Internet]. 2021 [Consultado el 17 de octubre de 2023];18:406. <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03501-3>
  34. Shuang Wang, Xi Huang, Jie Yang, Dan Yang, Yue Zhang, Yanyan Hou, Lin Lin, Lin Hua, Wan Liang, Bin Wu ZP. 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における健康関連指標に関する共分散構造分析. Microbiol Res. [Internet]. 2023 [Consultado el 17 de octubre de 2023];267:2019-22.
  35. Coyne AJK, Lehman SM, Rybak J, Morrisette T. Eradication of Biofilm-Mediated Methicillin-Resistant Antibiotic Combination. [Internet]. 2022 [Consultado el 17 de octubre de 2023];10(2):1-31. doi: 10.1128/spectrum.00411-22
  36. Capparelli R, Parlato M, Borriello G, Salvatore P, Iannelli D. Experimental phage therapy against *Staphylococcus aureus* in mice. Antimicrob Agents Chemother. [Internet]. 2007 [Consultado el 17 de octubre de 2023];51(8):2765-73. doi: 10.1128/AAC.01513-06
  37. Chhibber S, Kaur T, Kaur S. Co-Therapy Using Lytic Bacteriophage and Linezolid: Effective Treatment in Eliminating Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from Diabetic Foot Infections. PLoS One. [Internet]. 2013 [Consultado el 14 de octubre de 2023];8(2):1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0056022
  38. Kifelew LG, Warner MS, Morales S, Vaughan L, Woodman R, Fitridge R, et al. Efficacy of phage cocktail AB-SA01 therapy in diabetic mouse wound infections caused by multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. BMC Microbiol. [Internet]. 2020 [Consultado el 14 de octubre de 2023];20(1):1-10. doi: 10.1186/s12866-020-01891-8
  39. Chhibber S, Shukla A, Kaur S. crosssm Transfersomal Phage Cocktail Is an Effective Treatment against Methicillin-. Am Soc Microbiol. [Internet]. 2017 [Consultado el 15 de octubre de 2023];61(10):1-9. doi: 10.1128/AAC.02146-16
  40. Kaur S, Harjai K, Chhibber S. In Vivo Assessment of Phage and Linezolid Based Implant Coatings for Treatment of Methicillin Resistant *S. aureus* (MRSA) mediated orthopaedic device related infections. PLoS One. [Internet]. 2016 [Consultado el 15 de octubre de 2023];11(6):1-23. doi: 10.1371/journal.pone.0157626
  41. Yilmaz C, Colak M, Yilmaz BC, Ersoz G, Kutateladze M, Gozlugol M. Bacteriophage Therapy in Implant-Related Infections. J Bone Jt Surgery-American [Internet]. 2013 [Consultado el 15 de octubre de 2023];95(2):117-25. doi: 10.2106/JBJS.K.01135

42. Prazak J, Iten M, Cameron DR, Save J, Grandgirard D, Resch G, et al. Bacteriophages improve outcomes in experimental *staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. [Internet]. 2019 [Consultado el 15 de octubre de 2023];200(9):1126-33. doi: 10.1164/rccm.201812-2372OC
43. Fish R, Kutter E, Bryan D, Wheat G, Kuhl S. Resolving digital staphylococcal osteomyelitis using bacteriophage—A case report. *Antibiotics* [Internet]. 2018 [Consultado el 15 de octubre de 2023];7(4):1-6. doi: 10.3390/antibiotics7040087
44. Patey O, McCallin S, Mazure H, Liddle M, Smithyman A, Dublanchet A. Clinical indications and compassionate use of phage therapy: Personal experience and literature review with a focus on osteoarticular infections. *Viruses* [Internet]. 2019 [Consultado el 15 de octubre de 2023];11(1):1-21. doi: 10.3390/v11010018
45. Abedon ST. Commentary: Phage therapy of staphylococcal chronic osteomyelitis in experimental animal model. *Front Microbiol*. [Internet]. 2016 [Consultado el 5 de noviembre de 2023];7:1-4. doi: 10.4103/0971-5916.178615
46. Zimecki M, Artym J, Kocięba M, Weber-Dąbrowska B, Borysowski J, Gárski A. Effects of prophylactic administration of bacteriophages to immunosuppressed mice infected with *Staphylococcus aureus*. *BMC Microbiol*. [Internet]. 2009 [Consultado el 15 de octubre de 2023];9:1-8. doi: 10.1186/1471-2180-9-169

#### Contribución de los autores

**JEI-M:** conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión, redacción y borrador original.

**DAR-F:** conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión, redacción y revisión.

#### Fuentes de financiamiento

La investigación fue realizada con recursos propios.

#### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.