



Bacteriófagos:

aliados invisibles
en la lucha contra
las bacterias
resistentes a los
antimicrobianos

José M. García-Pérez*
ORCID: 0009-0004-3978-0574

Gloria M. González*
ORCID: 0000-0001-6874-7176

Gerardo García-González*
ORCID: 0000-0003-3287-6886

<https://doi.org/10.29105/cienciauanl29.138-3>

* Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.
Contacto: garciamanuel027@gmail.com, gloria62@hotmail.com, gerardo.garciagnzi@uanl.edu.mx

ENFERMEDADES INFECCIOSAS: UN RETO PERSISTENTE PARA LA SALUD GLOBAL

Las enfermedades infecciosas continúan siendo un desafío crítico para la salud pública mundial. Son causadas por bacterias, virus, hongos, protozoarios y helmintos, y pueden causar desde colonizaciones o cuadros leves, sin embargo, en pacientes con inmunosupresión o ante cepas virulentas, pueden evolucionar rápidamente y agravarse (van Seventer y Hochberg, 2017).

El tratamiento de infecciones bacterianas se ha basado en antibióticos desde la década de 1940, pero la innovación se estancó en los años noventa. Paralelamente, el uso indiscriminado de éstos favoreció la resistencia antimicrobiana mediante transferencia horizontal de genes y mutaciones adaptativas (Tacconelli *et al.*, 2018). Se estima que para 2050 dicho fenómeno ocasionará diez millones de muertes anuales e impactos económicos de 100 billones de dólares.

Ante este panorama, se han propuesto alternativas terapéuticas como probióticos, nanobióticos, péptidos antimicrobianos, vacunas y, de forma destacada, la terapia con bacteriófagos, la cual ofrece mecanismos de acción distintos a los antibióticos y alta especificidad (Burrowes *et al.*, 2011).

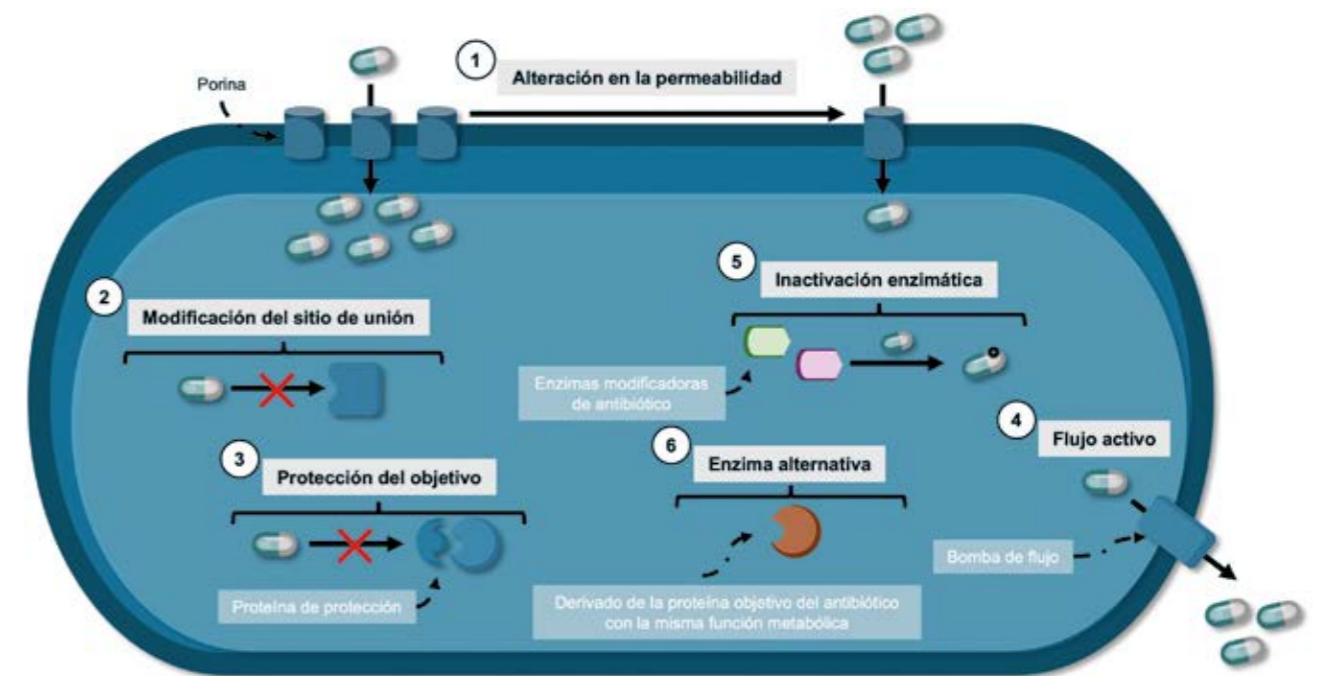


Figura 1. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en las bacterias. (1) Alteración en la permeabilidad de la membrana externa, reduciendo la entrada del antibiótico mediante la pérdida o modificación de porinas. (2) Modificación del sitio diana, resultado de mutaciones puntuales o modificaciones en las proteínas blanco del antibiótico (por ejemplo, mutaciones en la ADN girasa o las proteínas de unión a penicilina) que disminuyen la afinidad del fármaco por su objetivo. (3) Protección del objetivo, mediada por proteínas que bloquean físicamente la interacción antibiótico-objetivo sin alterar la función de la diana. (4) Flujo activo o eflujo, conformados por bombas transportadoras de múltiples familias, que expulsan activamente el antibiótico hacia el exterior de la célula, disminuyendo su concentración intracelular. (5) Inactivación enzimática, a través de enzimas que hidrolizan, acetilan o fosforilan la molécula del antibiótico. (6) Uso de enzimas o proteínas alternativas, que reemplazan a las proteínas blanco del antibiótico conservando la función celular esencial.

¿QUÉ SON LOS BACTERIÓFAGOS?

Los bacteriófagos, también llamados fagos, fueron descritos de manera independiente por Twort en 1915 y d'Herelle en 1917, al observar agentes con actividad lítica contra bacterias (Kakasis y Panitsa, 2019). Son virus que las infectan y las superan en el número total; se calcula que existen entre 10^{30} - 10^{31} en el planeta (Dion *et al.*, 2020). Éstos tienen una estructura típica que comprende la presencia de una cápside, una cola y fibras que permiten su interacción con los microbios. Su genoma puede ser ADN o ARN, y su morfología varía desde formas filamentosas hasta caudadas.

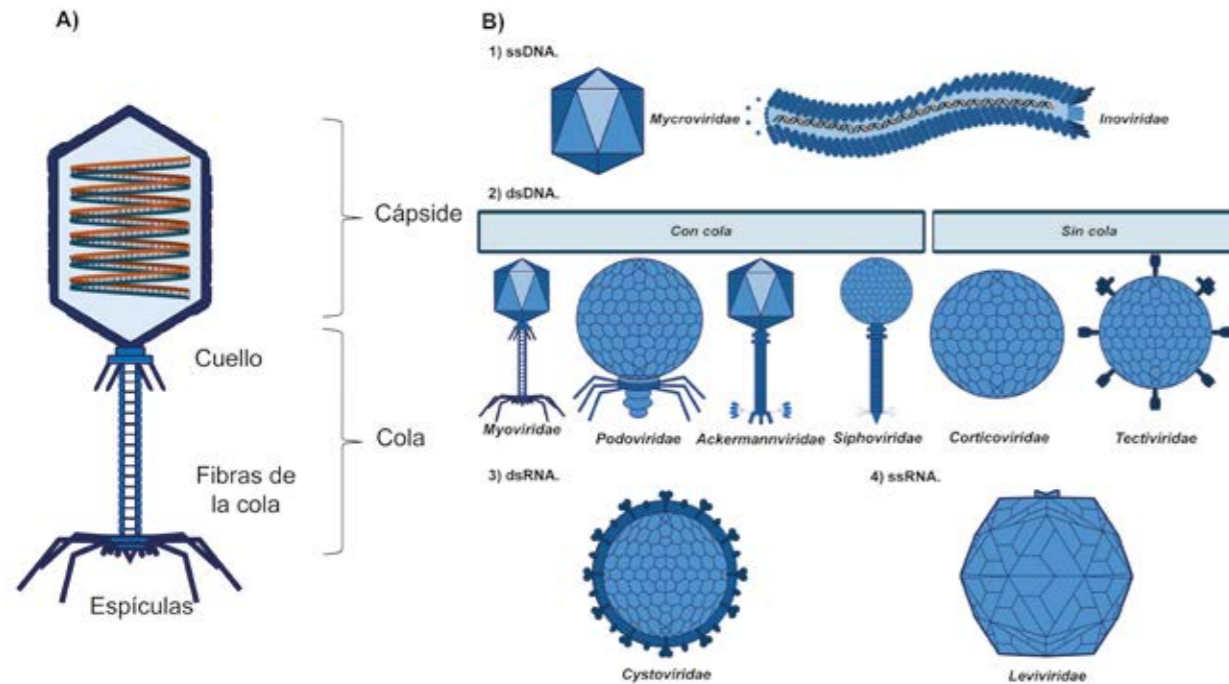


Figura 2. Morfología de bacteriófagos. A) Representación gráfica de la morfología típica de un bacteriófago T4 (familia *Myoviridae*). Se identifica la cápside que almacena el material genético, la cola que permite su inyección del material genético durante la infección de las bacterias, y las fibras de la cola. B) Diversidad morfológica de bacteriófagos, en donde pueden distinguirse, de acuerdo con la naturaleza del material genético, la estructura de su cápside y la presencia o ausencia de una cola.

Los fagos, al igual que otros virus, se multiplican utilizando la maquinaria molecular de una célula hospedera (procariotas en este caso), mediante procesos de replicación lisogénicos o líticos. En el primero de ellos, inyectan el material genético que es conducido hacia el ADN propio de la bacteria, en donde a través de un procedimiento conocido como recombinación, los genomas viral y bacteriano se combinan, generando nuevas copias del virus cuando la bacteria se divide de manera natural.

Por su parte, en el ciclo lítico, después de producir viriones, inducirán la destrucción de su célula hospedera (al romper la envoltura) mediante unas proteínas llamadas holinas y lisinas, promoviendo la dispersión y el contagio de células cercanas.

Este mecanismo de eliminación, al ser un proceso altamente específico entre la bacteria y el virus que puede infectarla, es el principio de la fagoterapia, una estrategia que busca disminuir el uso de antibióticos en el tratamiento de infecciones bacterianas, y que al mismo tiempo representa una cantidad prácticamente nula de efectos adversos para el ser humano (Labbrie *et al.*, 2010).

TERAPIA CON BACTERIÓFAGOS

El uso terapéutico de fagos inició en los años treinta al tratar enfermedades cutáneas, disentería y fiebre tifoidea; aunque su validez fue cuestionada por falta de controles metodológicos. A partir del siglo XXI, estudios monitoreados han demostrado eficacia en infecciones resistentes.

En una investigación clínica en Reino Unido (2009), fagos contra *Pseudomonas aeruginosa* mejoraron las lesiones de otitis crónica (Wright *et al.*, 2009). Posteriormente, el ensayo *PhagoBurn* evidenció recuperación en heridas infectadas por *P. aeruginosa* sin efectos adversos de consideración (Jault *et al.*, 2019). Revisiones recientes reportan tasas de éxito cercanas al 85% en pacientes tratados con fagos, con reducción significativa de la carga bacteriana (Aranaga *et al.*, 2022). La dosificación se basa principalmente en el tipo, la gravedad y la accesibilidad al sitio de la infección, la farmacocinética

ca de los fagos (patrones de absorción, distribución y excreción) y la estrategia de entrega diseñada para este propósito (Principi *et al.*, 2019).

Entre los beneficios que aporta la fagoterapia destacan su especificidad, la ausencia de efectos sobre microbiota comensal, la capacidad de penetrar biopelículas y la posibilidad de revertir la resistencia a antibióticos, ya que algunas bacterias resensibilizan a estos fármacos al desarrollar resistencia a fagos (Gordillo Altamirano *et al.*, 2021).

Diferentes enfoques se han estudiado con el propósito de eficientizar la estrategia fagoterapéutica, incluyendo el uso combinando de bacteriófagos líticos o "cócteles de fagos" para aumentar la eficacia del tratamiento y minimizar los riesgos de pérdida de actividad de éstos en una infección. Otro método es la mezcla fago-antibiótico, donde se presenta un sinergismo entre ambos componentes que ha demostrado tener mejores efectos en la resolución de un cuadro infeccioso, reduciendo inclusive la exposición prolongada al consumo de fármacos. De manera prometedora, la ingeniería genética ha sido una herramienta que permite la planeación y desarrollo de nuevos fagos mediante técnicas como CRISPR/Cas, favoreciendo la efectividad, estabilidad y seguridad (Strathdee *et al.*, 2023).

El estado actual de los ensayos clínicos en fagoterapia se centra en la generación de diseños experimentales distintos, que permitan evaluar con mayor precisión su eficacia. Entre los estudios destacados se encuentra el STAMP (*Standardized Treatment and Monitoring Protocol*) en Australia, así como el registro PHAGEFORCE



Figura 3. Ventajas y desventajas de la fagoterapia. La estrategia terapéutica basada en bacteriófagos para el control de enfermedades infecciosas cuenta con puntos favorables como la especificidad que evita daños a la microbiota o el combate eficaz contra bacterias resistentes a antibióticos. Sin embargo, algunas de sus desventajas son que las bacterias pueden, con el tiempo, generar resistencia a estos virus, y en el ámbito clínico sigue siendo necesaria aún mayor evidencia que respalde el uso seguro de estas partículas para su administración en un paciente.

en UZ Leuven, Bélgica. El desarrollo de cada vez más proyectos de investigación en el uso terapéutico de la fagoterapia alrededor del mundo refleja el impulso creciente de este campo hacia su integración en la práctica clínica moderna, al mismo tiempo que se exploran enfoques innovadores para determinar, de manera más precisa, las mejores plataformas de administración, el posible riesgo colateral de su uso o el minimizar errores en su aplicación (Kim *et al.*, 2025).

RETOS Y LIMITACIONES

Un desafío importante es la respuesta inmunitaria del hospedero. Se han documentado anticuerpos neutralizantes que reducen la eficacia de fagos administrados por vía intravenosa, aunque las aplicaciones tópicas y orales no muestran este problema (Kakasis y Panitsa, 2019). Asimismo, la lisis bacteriana libera endotoxinas y PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos) que pueden generar inflamación sistémica, lo que requiere estrategias complementarias de detoxificación. Otro obstáculo es la resistencia bacteriana a fagos mediante pérdida de receptores, sistemas de restricción-modificación, mecanismos CRISPR-Cas o infecciones abortivas (Labrie *et al.*, 2010).

El marco regulatorio también limita la fagoterapia. En México no existe legislación explícita, mientras que países como Georgia, Polonia y Bélgica ya la integraron en sus sistemas de salud. Actualmente, su aplicación se restringe a uso pasivo en pacientes críticos sin opciones terapéuticas (Górski *et al.*, 2018). La implementación futura requiere protocolos estandarizados que contemplen: bancos de fagos, procedimientos clínicos formales, análisis inmunológicos, formulaciones seguras y monitoreo continuo de eficacia y resistencia (Barron, 2022).

CONCLUSIÓN

La resistencia antimicrobiana representa una amenaza global urgente. La fagoterapia ofrece ventajas significativas sobre los antibióticos convencionales, respaldadas por evidencia preclínica y clínica, particularmente contra microorganismos multirresistentes como *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas* y *Burkholderia*. No obstante, su aplicación terapéutica enfrenta retos asociados a respuesta inmune, resistencia bacteriana y ausencia de marcos regulatorios. Avanzar en su consolidación exige investigación multidisciplinaria y políticas públicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Aranaga, Carlos, Pantoja, Lady D., Martínez, Eadgar A., *et al.* (2022). Phage Therapy in the Era of Multidrug Resistance in Bacteria: A Systematic Review, *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), Article 9, <https://doi.org/10.3390/ijms23094577>
- Barron, Madeline. (2022). *Phage Therapy: Past, Present and Future*, ASM.Org. <https://asm.org:443/articles/2022/august/phage-therapy-past,-present-and-future>
- Burrowes, Ben, Harper, David R., Anderson, Joseph, *et al.* (2011). Bacteriophage therapy: Potential uses in the control of antibiotic-resistant pathogens, *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 9(9), 775-785, <https://doi.org/10.1586/eri.11.90>

Dion, Moïra B., Oechslin, Frank, Moineau, Sylvain. (2020). Phage diversity, genomics and phylogeny, *Nature Reviews Microbiology*, 18(3), 125-138, <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0311-5>

Gordillo Altamirano, Fernando, Forsyth, John H., Patwa, Ruzeen, *et al.* (2021). Bacteriophage-resistant *Acinetobacter baumannii* are resensitized to antimicrobials, *Nature Microbiology*, 6(2), 157-161, <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00830-7>

Górski, Andrzej, Międzybrodzki, Ryszard, Łobocka, Małgorzata, *et al.* (2018). Phage Therapy: What Have We Learned?, *Viruses*, 10(6), Article 6, <https://doi.org/10.3390/v10060288>

Jault, Patrick, Leclerc, Thomas, Jennes, Serge, *et al.* (2019). Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): A randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial, *The Lancet Infectious Diseases*, 19(1), 35-45, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30482-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30482-1)

Kakasis, Athanasios, Panitsa, Gerasimia. (2019). Bacteriophage therapy as an alternative treatment for human infections. A comprehensive review, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 53(1), 16-21, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.09.004>

Kim, Minyoung K., Suh, Gina A., Cullen, Grace D., *et al.* (2025). Bacteriophage therapy for multidrug-resistant infections: Current technologies and therapeutic approaches, *The Journal of Clinical Investigation*, 135(5), <https://doi.org/10.1172/JCI187996>

Labrie, Simon J., Samson, Julie E., Moineau, Sylvain. (2010). Bacteriophage re-

sistance mechanisms, *Nature Reviews Microbiology*, 8(5), 317-327, <https://doi.org/10.1038/nrmicro2315>

Principi, Nicola, Silvestri, Ettore, Esposito, Susanna. (2019). Advantages and Limitations of Bacteriophages for the Treatment of Bacterial Infections, *Frontiers in Pharmacology*, 10, <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00513>

Strathdee, Steffanie A., Hatfull, Graham F., Mutalik, Vivek K., *et al.* (2023). Phage therapy: From biological mechanisms to future directions, *Cell*, 186(1), 17-31, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.017>

Taconelli, Evelina, Carrara, Elena, Savoldi, Alessia, *et al.* (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis, *The Lancet Infectious Diseases*, 18(3), 318-327, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)

Wright, A., Hawkins, C. H., Änggård, E. E., *et al.* (2009). A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, a preliminary report of efficacy, *Clinical Otolaryngology*, 34(4), 349-357, <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2009.01973.x>

Recibido: 25-08-2025
Aceptado:04/11/2025

Descarga aquí nuestra versión digital.



Bacteriófagos: aliados invisibles en la lucha contra las bacterias resistentes a los antimicrobianos

RESUMEN

Debido al aumento de bacterias resistentes a los antibióticos y a las dificultades del desarrollo de nuevos fármacos de este tipo, actualmente se incentiva a la comunidad científica la búsqueda de tratamientos alternativos, entre las cuales resurge la fagoterapia. Los bacteriófagos son virus que infectan bacterias, que pueden replicarse y eliminar a sus hospederos mediante ciclos líticos, un mecanismo con el que desde hace décadas se ha planteado el potencial de estas partículas. Este artículo expone aspectos básicos de los bacteriófagos, revisa los avances actuales en cuanto a su aplicación y analiza ventajas y limitaciones de su uso terapéutico.

Palabras clave: bacteriófagos, fagoterapia, resistencia antimicrobiana, bacterias resistentes, alternativas terapéuticas.

Bacteriophages: invisibles allies in the fight against antimicrobial-resistant bacteria

ABSTRACT

Due to the increasing prevalence of antibiotic-resistant bacteria and the challenges associated with developing new antibiotics, the scientific community is currently encouraged to explore novel therapeutic alternatives, among which phage therapy has re-emerged. Bacteriophages are viruses that infect bacteria and can replicate and eliminate their hosts through lytic cycles, a mechanism that has been recognized for decades as holding significant therapeutic potential. This article presents the fundamental aspects of bacteriophages, reviews recent advances in their application, and analyzes the advantages and limitations of their therapeutic use.

Keywords: bacteriophages, phage therapy, antimicrobial resistance, resistant bacteria, therapeutic alternatives.

