



# Virus bacterianos para controlar infecciones

LETICIA VERÓNICA BENTANCOR (UNPAZ/CONICET)  
3 DE ENERO DE 2023

---

La resistencia antimicrobiana (RAM) es una problemática a nivel global. La Organización Mundial de la Salud (OMS) destaca que “la resistencia a los antibióticos está aumentando en todo el mundo a niveles peligrosos. Día tras día están apareciendo y propagándose en todo el planeta nuevos mecanismos de resistencia que ponen en peligro nuestra capacidad para tratar las enfermedades infecciosas comunes”.<sup>1</sup> El laboratorio de referencia del Instituto Malbrán reveló un incremento significativo de bacterias multi-resistentes entre 2018 y 2021 a partir de un estudio realizado con muestras derivadas de 28 hospitales distribuidos en siete jurisdicciones. La falta de nuevos antibióticos y la

---

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud (2020). *Resistencia a los antibióticos*. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>

problemática global que ponen a la RAM como una causa principal de muerte a nivel mundial requiere de nuevas alternativas que plantean nuevos desafíos.<sup>2</sup>

Los efectos de las infecciones bacterianas sobre el ámbito socioeconómico pueden evaluarse, al menos, desde tres aspectos: la tasa de mortalidad, las alteraciones en la calidad de vida y las pérdidas económicas directas e indirectas. En particular, las alteraciones en la calidad de vida están relacionadas con las infecciones incapacitantes, que no producen la muerte, pero inhabilitan al individuo para realizar una vida normal. Este tipo de infecciones son las que traen aparejadas mayores pérdidas económicas, dado que a las pérdidas directas (incapacidad laboral) se suman los costos de tratamiento (internación, medicamentos, etc.).

En este contexto complejo donde las infecciones bacterianas se tornan peligrosas, la fagoterapia resurge como una alternativa ante la inexistencia de nuevos antibióticos para combatir infecciones bacterianas y, especialmente, aquellas que presentan multirresistencias.

### **RAM: ¿cuáles son las causas de la resistencia a los antibióticos?**

Se denomina resistencia antimicrobiana (RAM) a la capacidad de los microorganismos de producir mecanismos específicos que les permiten sobrevivir en presencia de sustancias nocivas para su desarrollo (lo que todos conocemos como antibióticos).

Si bien todas las bacterias podrían generar resistencia a los antibióticos, hay un grupo de bacterias que se denomina ESKAPE y son responsables de dos tercios de las infecciones que requieren atención médica. ESKAPE proviene de la inicial de cada una de estas bacterias: (E) *Enterococcus faecium*; (S) *Staphylococcus aureus*; (K) *Klebsiella pneumoniae*; (A) *Acinetobacter baumannii*; (P) *Pseudomonas aeruginosa*; (E) *Enterobacter*.

---

2 Solamente en 2019 provocó 1.27 millones de muertes en el mundo (número que supera las muertes por VIH y malaria) y se estima que en 2050, las infecciones con bacterias multirresistentes ocasionarán 10.000.000 muertes a nivel global.

Ahora bien, ¿por qué estas bacterias generan mecanismos de resistencia? Tomando como fuente a la Organización Mundial de la Salud (OMS),<sup>3</sup> las principales causas son:

- Exceso de prescripción de antibióticos;
- Los pacientes que no terminan su tratamiento;
- El uso excesivo de antibióticos en la cría de ganado y pescado;
- El control inadecuado de las infecciones en los hospitales y clínicas;
- La falta de higiene y saneamiento;
- La falta de desarrollo de nuevos antibióticos.

Si las analizamos una por una, todas son evitables.

Revisemos ahora cómo se propagan las bacterias con resistencias a los antibióticos. Primero, las y los pacientes ingieren antibióticos (recetados o previo a la Ley que mencionaré más adelante, comprados por venta libre), lo que puede generar resistencias bacterianas en el intestino. Luego, estas y estos pacientes asisten a un centro de salud y, por falta de higiene, las bacterias con resistencias se pueden propagar a otras y otros pacientes.

Pero pensemos: ¿de qué otra manera llegan los antibióticos a las personas?

Como se mencionó anteriormente, entre las causas de la RAM se encuentra el uso excesivo de antibióticos en la cría de ganado y pescado. Los antibióticos se administran a los animales no humanos y también se los utiliza en los cultivos. Los animales no humanos, al estar expuestos todo el tiempo a antibióticos, desarrollan bacterias resistentes en su intestino. Por último, las bacterias resistentes llegan a las personas por medio de los alimentos, el medio ambiente o por el contacto directo entre personas y animales. Entonces, si evaluamos cómo se propaga la resistencia a los antibióticos, también podremos ver cómo podría evitarse.

<sup>3</sup> Organización Mundial de la Salud (2015). Recuperado de <https://apps.who.int/mediacentre/events/2015/world-antibiotic-awareness-week/infographics/es/index1.html>

Si todas las causas son evitables, ¿qué se puede hacer para impedir el desarrollo de bacterias multirresistentes? La OMS cita las siguientes acciones a seguir:<sup>4</sup>

- Usar antibióticos solamente cuando una médica o médico los recete;
- Tomar la receta completa, aunque se sientan mejorías antes de terminar el blíster;
- Nunca usar antibióticos que hayan sobrado (aunque nunca deben sobrar);
- No compartir antibióticos con otras personas;
- Prevenir infecciones lavándose las manos con frecuencia, evitando el contacto con personas enfermas y manteniendo las vacunas al día.

El plan de acción de la OMS tiene cinco objetivos estratégicos en esta temática y son los siguientes:

- mejorar la sensibilización y los conocimientos en materia de resistencia a los antimicrobianos;
- reforzar la vigilancia y la investigación;
- reducir la incidencia de las infecciones;
- optimizar el uso de medicamentos antimicrobianos;
- asegurar que se realicen inversiones sostenibles en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos.

### **Acciones necesarias a nivel estatal**

La OMS subraya la importancia de contar con un plan de acción nacional sólido para hacer frente a la resistencia a los antibióticos.<sup>5</sup> En este sentido, en agosto de este año se sancionó en nuestro país la Ley de Prevención y Control de la Resistencia Antimi-

---

<sup>4</sup> Organización Mundial de la Salud (2015). Recuperado de <https://apps.who.int/mediacentre/events/2015/world-antibiotic-awareness-week/infographics/es/index1.html>

<sup>5</sup> Organización Mundial de la Salud (s/f). Recuperado de [www.who.int/drugresistance/es](http://www.who.int/drugresistance/es)

crobiana,<sup>6</sup> posicionando a la Argentina como el primer país de la región en tener una Ley en la temática con el enfoque de “Una Salud”. El objeto de la Ley es “establecer los mecanismos necesarios para promover la prevención y el control de la resistencia a los antimicrobianos en el territorio nacional”.

Respecto al enfoque Una Salud, la Ley aclara: “es un enfoque para abordar temas de salud pública desde diferentes disciplinas de las ciencias médicas, veterinarias y medioambientales con la participación de todos los sectores y actores involucrados”.

### **Por qué “Una Salud”**

El enfoque de “Una Salud” considera en conjunto a la salud de los animales no humanos, las personas y la relación con el ecosistema que comparten. En el caso de la RAM es indispensable pensar y planificar políticas asociadas a este enfoque ya que las causas incluyen al ecosistema, animales no humanos y a la humanidad.

Es necesario disminuir el uso de antibióticos en el ganado y en los peces, en el sector ganadero y así bajarían las concentraciones de antibióticos en el medioambiente. Si esto se lograra, habría menos bacterias multirresistentes que lleguen a la población. Es por esto que, todo el sector científico y de la salud, celebra la sanción de esta Ley.

### **Bacteriófagos y sus endolisinas como alternativa a los antibióticos**

La resistencia bacteriana tiene un crecimiento continuo y el desarrollo de nuevos antibióticos tiene un descenso sostenido y preocupante. Debido a esta situación, los bacteriófagos y sus endolisinas volvieron a tener protagonismo. El uso de bacteriófagos para controlar infecciones bacterianas se denomina fagoterapia.

Ahora bien, ¿qué son los bacteriófagos? Los bacteriófagos son virus bacterianos. Sí, las bacterias son infectadas por virus muy específicos para cada especie bacteriana. Los bacteriófagos (o fagos) se unen a las bacterias mediante receptores, inyectan su genoma y

---

<sup>6</sup> Recuperado de <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/270118/20220824>

pueden hacer dos cosas: 1) que su genoma se una al de la bacteria y se replique su genoma junto con el genoma bacteriano (muchas veces otorgándole una ventaja evolutiva a la bacteria, como puede ser una resistencia bacteriana); 2) use la maquinaria de la bacteria para replicarse y así generar una cantidad de fagos que terminan lisando a la bacteria. A los primeros se los llaman lisogénicos y a los segundos líticos. Los fagos líticos son los que se utilizan en fagoterapia.

Los bacteriófagos tienen en su genoma una endolisina, que se podría considerar como el principio activo de los fagos. Estas endolisinas se pueden expresar por técnicas de ingeniería genética, purificar y usar como alternativa a los antibióticos.

Entre las principales ventajas de utilizar bacteriófagos líticos o endolisinas para mitigar infecciones podemos mencionar:

- son específicos de especie, es decir, solo afectan a las bacterias que se quieren eliminar sin afectar la flora normal, y
- difícilmente generan resistencia, debido a que su acción es inmediata y como son específicos de especie, una vez lisadas las bacterias blanco ya no tienen donde replicarse.

### **Un poco de historia y algo de actualidad**

El descubrimiento de los bacteriófagos se lo disputa entre dos investigadores. El primero fue el médico militar inglés Frederick Williams Twort, quien describió a su descubrimiento como un “factor lítico bacteriano”. Twort investigó unos años en el tema y luego lo abandonó. El segundo fue Félix Hubert D’Herelle, quien a fines de 1917 informó sobre el descubrimiento de un “microbio invisible antagonico del bacilo de la disentería” al cual denominó como bacteriófago.

En los años 1919-1921, el profesor George Eliava conoció a D’Herelle en una visita al Instituto Pasteur en Francia. Eliava estaba muy entusiasmado con la posibilidad de utilizar a los bacteriófagos para el tratamiento de infecciones bacterianas. En 1923 se inauguró el Instituto Eliava en Tbilisi, Georgia, en ese momento era un laboratorio de bacteriología. Eliava invitó a D’Herelle a Tbilisi y acordaron trabajar juntos.

Existen distintas versiones de lo sucedido en Georgia. Una de ellas narra que D'Herelle fue Tbilisi en 1934 invitado por el Stalin pero que tuvo que irse por implicarse en problemas personales con un agente de la KGB. Otra versión sostiene que D'Herelle regresó a Francia al ser ejecutado George Eliava en 1937 por haber sido declarado como enemigo del pueblo y que los soviéticos nunca permitieron que volviera a Georgia.

Más allá de estas versiones, lo cierto es que el uso de bacteriófagos hizo una diferencia en la Segunda Guerra Mundial. En Rusia, los bacteriófagos se han producido y utilizado con fines médicos durante casi 80 años. Durante la Segunda Guerra Mundial, los fagos salvaron la vida de miles de soldados heridos y evitaron una epidemia de cólera en la sitiada Stalingrado antes de la famosa Batalla de Stalingrado. La terapia con fagos fue desarrollada, promovida y ampliamente empleada tanto en la Unión Soviética como, al menos en algunos casos, por el ejército alemán en la Segunda Guerra Mundial.

Poco tiempo después, la compañía L'Oreal de París generaba al menos cinco preparaciones de bacteriófagos. Y, en Estados Unidos, la compañía Indianápolis Inc. producía siete preparados de bacteriófagos para el uso en humanos con infecciones provocadas por *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli* y otros patógenos.

Con el transcurso del tiempo, la falta de protocolos clínicos precisos y la eficacia del uso de antibióticos, enlenteció el desarrollo de la fagoterapia. Sin embargo, hace algunos años, debido a la falta de nuevos antibióticos y al incremento de bacterias multirresistentes, se comenzó a trabajar nuevamente en la fagoterapia a nivel mundial.

El Instituto Eliava se convirtió en una de las mayores instalaciones productoras de fagos, con un rol importante en investigación y desarrollo (I+D) y en fagoterapia. Actualmente, la producción del instituto se limita a una serie de preparaciones comerciales de fagos, que se utilizan principalmente en Georgia, por pacientes locales y turistas médicos, después de un tratamiento antibiótico sin éxito.

Los países que cuentan con mayor desarrollo en la temática son Georgia, Polonia y Rusia, en los cuales se producen formulaciones de bacteriófagos y se utilizan en terapias alternativas para tratar pacientes con infecciones bacterianas crónicas o que presentan resistencias. Sin embargo, también debemos mencionar que distintos laboratorios far-

macéuticos a nivel mundial han sostenido la comercialización de preparados de bacteriófagos como probióticos y asistentes en la reconstitución de la flora intestinal ante casos de diarreas severas.

Una de las principales razones que potenciaron la fagoterapia en Rusia fue su empleo con fines terapéuticos en el ámbito militar. Actualmente, esta área de aplicación ha resurgido en diversos países, entre ellos los Estados Unidos, en donde se están realizando estudios en laboratorios asociados a las fuerzas armadas (US Army Medical Research). Ante la eventualidad de una guerra y, especialmente si fuera una guerra biológica, sería muy importante disponer de un arsenal de bacteriófagos capaces de contrarrestar los agentes bacterianos. Por lo tanto, contar con un laboratorio orientado a identificar y producir bacteriófagos con capacidad de combatir infecciones con bacterias resistentes a los antibióticos sería de interés central, tanto en defensa como para la sociedad en general.

Una de las ventajas adicionales que presenta este abordaje es que, una vez definido el set de patógenos bacterianos que se quiere controlar, la metodología de búsqueda para detectar y aislar nuevos bacteriófagos aptos para tal fin es semejante. Por lo tanto, el alcance de la investigación en bacteriófagos y sus endolisinas tendría un profundo efecto sobre la soberanía en términos de salud pública.