

BACTERIÓFAGOS COMO POSIBLE TERAPIA ANTIBACTERIANA FRENTE A *PSEUDOMONA AERUGINOSA* EN PACIENTES CON QUEMADURAS

BACTERIOPHAGES AS A POTENTIAL ANTIBACTERIAL THERAPY AGAINST *PSEUDOMONA AERUGINOSA* IN PATIENT WITH BURNS

María Fernanda Paredes Condo^{1*}

¹ Estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1890-9599>. Correo: mparedes8825@uta.edu.ec

Álvaro Sebastián Ron Mora²

² Docente, Carrera de laboratorio Clínico. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1157-1661>. Correo: as.ron@uta.edu.ec

* Autor para correspondencia: mparedes8825@uta.edu.ec

Resumen

La *Pseudomona aeruginosa* es uno de los patógenos bacterianos infecciosos más relevantes, por lo que su tasa de morbilidad y mortalidad es alta en pacientes hospitalizados por quemaduras, por su fácil desarrollo de resistencia a múltiples clases de antibióticos, constituyendo así un problema de salud muy importante por el aumento de factores de virulencia, expresión de enzimas responsables de la resistencia junto con el desarrollo de biopelículas. Debido al desarrollo de resistencia se ha considerado vías alternativas de terapia con fagos. El objetivo de la presente investigación es describir la falla terapéutica con antibióticos y precisar los bacteriófagos que han sido estudiados como posible tratamiento antibacteriano frente a *P. aeruginosa*. La presente revisión bibliográfica fue de tipo documental, con un nivel de investigación descriptivo, y de análisis retrospectivo, se utilizó artículos científicos en inglés y español publicados desde el 2017 en adelante hasta el 2023. Se identificaron los fagos específicos; Pa1 y Pa2 que pertenecen a Caudovirales, familia *Siphoviridae*, siendo fagos altamente estables con mucho potencial confirmando que los fagos líticos pueden utilizarse como agente eficaz contra el patógeno vegetal *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo la terapia con fagos en humanos está en desarrollo y no se ha establecido como práctica clínica generalizada.

Palabras clave: Bacteriófagos; antimicrobiano; *Pseudomonas aeruginosa*; multiresistente.

Abstract

Pseudomonas aeruginosa is one of the most relevant infectious bacterial pathogens, resulting in high morbidity and mortality rates among hospitalized patients with burns due to its easy development of resistance to multiple classes of antibiotics. This constitutes a significant health problem due to the increased virulence factors, expression of resistance-related enzymes, and the development of biofilms. Due to the emergence of resistance, alternative phage therapy has been considered. To describe therapeutic failure with antibiotics and specify the bacteriophages that have been studied as a potential antibacterial treatment against *Pseudomonas aeruginosa*. This literature review was conducted using a documentary approach with a descriptive and retrospective analysis. Scientific articles in English and Spanish published from 2017 onwards until 2023 were utilized. Specific phages, Pa1 and Pa2, belonging to Caudovirales and Siphoviridae family, were identified as highly stable phages with significant potential, confirming that lytic phages can be used as an effective agent against the bacterial pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. However, phage therapy in humans is still under development and has not been established as a widespread clinical practice.

Keywords: Bacteriophages; Antimicrobial; *Pseudomona aeruginosa*; Multidrug-resistant.

Fecha de recibido: 15/04/2023

Fecha de aceptado: 12/07/2023

Fecha de publicado: 14/07/2023

Introducción

Los bacteriófagos, también conocidos como fagos, son considerados como una excelente alternativa terapéutica satisfactoria ya que favorece al tratamiento contra infecciones causadas por las consideradas súper bacterias como lo es la *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con quemaduras, ya que al existir una problemática a nivel mundial por la resistencia a los antibióticos desarrollado por esta bacteria. Los fagos son virus que infectan bacterias de forma específica, en el caso de la bacteria *Pseudomona*, que puede causar infecciones en humanos y plantas, se ha explorado el uso de bacteriófagos como una estrategia terapéutica prometedora (Paz-Zarza et al. 2019). El uso de bacteriófagos específicos contra *Pseudomonas* busca aprovechar la capacidad de estos virus para infectar y destruir selectivamente las bacterias patógenas. Los bacteriófagos se adhieren a la superficie de las bacterias, penetran en ellas y se multiplican dentro, liberando nuevos fagos y destruyendo la célula bacteriana en el proceso (Harada et al. 2018) (Tooke et al. 2019).

La terapia basada en fagos tiene varias ventajas potenciales ya que los bacteriófagos son altamente específicos, lo que significa que solo afectan a las bacterias objetivo, preservando la flora bacteriana normal. Además, los fagos pueden adaptarse y evolucionar rápidamente para enfrentar la resistencia bacteriana, lo que los hace potencialmente eficaces contra cepas bacterianas resistentes a los antibióticos convencionales. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la terapia con bacteriófagos todavía está en desarrollo y requiere más investigaciones para determinar su eficacia y seguridad en el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas*. Los ensayos clínicos y los estudios preclínicos continúan explorando el potencial de los bacteriófagos como una herramienta terapéutica contra esta bacteria y otras patógenas (Harada et al. 2018) (Straka et al. 2022).

Materiales y métodos

El presente artículo de revisión bibliográfica, apoyado en el método de investigación documental, de estudio retrospectivo con un nivel de investigación descriptivo. Destacando las características esenciales que se necesita en la revisión bibliográfica tales como los bacteriófagos, tratamientos a infecciones y sus últimos avances. Se utilizara información tomada de artículos científicos y organizaciones de relevancia mundial como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y a nivel nacional de La Red Nacional de Vigilancia y Resistencia Bacteriana de Ecuador.

Los artículos serán extraídos de bases de datos como: PubMed, Scielo, Scopus, Elsevier, ProQuest, Medline, para recoger información científica y verificada. Con descriptores en Ciencias de la Salud (DeSC) y Medical Subject Headings (MesH). Se usarán artículos científicos en inglés y español publicados desde el 2017 en adelante hasta el 2023 que abarquen sobre temas relacionados con los bacteriófagos para el tratamiento de infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

Criterios de inclusión

Artículos científicos que posean información sobre los bacteriófagos para el tratamiento de infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* desde el año 2017 hasta el 2022.

Criterios de exclusión

Artículos científicos que no posean información de bacteriófagos, quemaduras y que correspondan a otros microorganismos diferentes de *Pseudomonas*.

Resultados y discusión

Según los informes recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 60% de las infecciones reportadas a nivel internacional son por bacterias resistentes a los agentes antimicrobianos es así que en Febrero del 2017 publicó una lista de bacterias multirresistentes especialmente peligrosos catalogándolos como patógenos ESKAPE, en los que se incluye las siguientes: *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y *Enterobacterales* como *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* y *Proteus* responsables de infecciones del torrente sanguíneo y neumonías (OMS, 2017). La vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en Europa dispone en tercer lugar de incidencia nacional la *P. aeruginosa* con un 19.3% y El Sistema de Vigilancia Nacional de China reportó en el periodo de 2006 hasta el 2011 un 23,6% de resistencia a carbapenémicos (Wang et al. 2020) (Zhang et al. 2019).

El programa de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos presente en Asia- Pacífico, Europa, América Latina y América del Norte, desde el periodo 1997 hasta el 2016 menciona que América Latina cuenta con el mayor porcentaje de fenotipos de *P. aeruginosa* con una frecuencia de 41,1% (Barbecho, 2021). Siendo un patógeno difícil de tratar por el abuso de antibióticos que ha provocado una resistencia de estas bacterias, se lo asocia con índices elevados de mortalidad y morbilidad y por su facilidad de penetrar en los organismos a través de las lesiones cutáneas causadas por las quemaduras graves. (Barbecho, 2021)

La Red Nacional de Vigilancia y Resistencia Bacteriana de Ecuador (REDNARBEC) reportó los primeros casos por *Pseudomonas aeruginosa* en el 2015. A nivel nacional la prevalencia de este patógeno fue de 8% del total de microorganismos enviados a vigilancia siendo resistentes a los carbapenémicos por su fácil diseminación. (Barbecho, 2021)

Pacientes quemados

Las quemaduras normalmente son causadas por exposición al calor pese a que existen quemaduras por exposición al frío, radiación, fuentes químicas, eléctricas o térmicas causando simultáneamente una destrucción de los tejidos, sean superficiales o profundos, asociándose a distintas respuestas fisiológicas y fisiopatológicas dependiendo de su etiología. Las lesiones por quemaduras particularmente graves se acompañan de una respuesta inmunitaria e inflamatoria junto con cambios metabólicos y shock distributivo que pueden ser difíciles de manejar y pueden desencadenar una falla orgánica múltiple. (Jeschke et al. 2020)

Estas lesiones pueden producir una coloración rojiza o manchada de la piel junto a un proceso inflamatorio e incluso la formación de ampollas, dolor intenso y en casos más graves destrucción de tejidos superficiales como profundos e incluso necrosis coagulativa. (Jeschke et al. 2020) Cuando una de las primeras líneas de defensa que es la piel se ve afectada por alguna lesión o quemaduras extensa o grave, la piel inhibe su capacidad de actuar como una principal barrera contra infecciones por lo que, los patógenos adquieren una fácil propagación desde los tejidos blandos de la lesión. En estos pacientes su incidencia y riesgo de adquirir una sepsis es mayor por la fisiopatología de las quemaduras y hasta hoy en día el diagnóstico de sepsis en estos pacientes sigue siendo un desafío para la comunidad médica (Dvorak et al. 2020).

Cabe recalcar que; son varias las complicaciones que involucra un tratamiento en personas con infecciones relacionadas a quemaduras y que son muy difíciles de tratar ya que incluso al aislarse diferentes patógenos como la *Pseudomonas aeruginosa* en área de cuidados intensivos, en un estudio retrospectivo se demostró que la mayoría de las muertes se dio en un 86,7 % solo por infecciones contraídas en pacientes quemados de un grupo de 155 pacientes expuestos. (Ozlo & Basaran, 2022) Existen factores relevantes como la edad, porcentaje del área quemada, etiología de la lesión, el grado de quemadura, como el tiempo de ingreso al hospital como una causa primaria de mortalidad que inciden en dichos pacientes. (Temiz et al. 2020) Así mismo, un cierre temprano de estas lesiones son intervenciones relevantes a seguir para reducir el riesgo de infecciones en estos pacientes que pueden contraer fácilmente infecciones nosocomiales (Ozlo & Basaran, 2022).

Pseudomonas aeruginosa

Se conoce que la *Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo aeróbico gramnegativo denominado “aeruginosa” en 1872 por Schoreter porque hacía referencia a los colores cobre oxidado o verde azulado que expresaba en ciertos cultivos por un pigmento soluble en agua llamado piocianina, este tipo de *Pseudomonas* pertenece a la familia *Pseudomonadaceae* de la cual comprende distintas especies teniendo un gran valor taxonómico como la sintonización de sideróforos fluorescentes y la ya mencionada piocianina (Paz-Zarza et al. 2019) (Pinzon, 2019).

Dicha familia no fermentan de la glucosa, es catalasa y oxidasa positivos, con su forma de bacilo posee una pared bacteriana constituida de peptidoglucano que ante la tinción de Gram se torna de un color rosa o rojo, además posee pilos a su alrededor para fijarse al tejidos del órgano que está afectando y así se aferrase al

mismo, alrededor de la bacteria para y su porción terminal consta de un flagelo polar que le ayuda a la movilidad. Internamente contiene su citoplasma, cadena de ADN y ribosomas, uno de sus beneficios anatómicos es su cápsula bacteriana ya que ayuda a sobrevivir a un ambiente áspero, burlar el sistema inmunológico del hospedador facilitando el daño del mismo (Pinzon, 2019) (Lichtenberg et al. 2022).

Se considera un patógeno oportunista y de carácter relevante a la *Pseudomona aeruginosa* ya que con más frecuencia causan infecciones nosocomiales en pacientes con quemaduras por su exposición relativa a sus lesiones cutáneas, contagiándose fácilmente por este patógeno agravando más su cuadro clínico. (Barbecho, 2021) La *Pseudomona* tiene una facilidad y capacidad de presencia y adaptación en ambientes hospitalarios y para colonizar ambientes húmedos y se encuentra en lugares como humidificadores, respiradores, pasamanos e incluso en las mismas manos de los trabajadores de salud de los hospitales, por lo que el paciente con quemaduras que asiste a un hospital o centro de salud puede contagiarse fácilmente (Hernandez et al. 2018).

El uso excesivo de antibióticos para tratar infecciones por dicho patógeno ha desarrollado una resistencia del mismo durante todos estos años, por lo que hoy en día; se considera un patógeno difícil de tratar por su fácil diseminación y transición de mecanismo de resistencia clasificada en intrínsecos; por las bombas de expresión de eflujo que expulsa proteínas de membrana e inactiva a los antibióticos, una resistencia adquirida; por la transferencia genética horizontal sea de la misma o distinta especie bacteriana o por mutaciones reduciendo así la captación de los antimicrobianos, y una resistencia adaptativa; por su gran capacidad de sobrevivir a estímulos ambientales formando biofilm (Barbecho, 2021)(Díaz Santos et al. 2022).

El biofilm es uno de los factores de virulencia que surgen en la superficie de la bacteria, incrustada dentro de la matriz extracelular, promoviendo la supervivencia y colonización en entornos hostiles, actúa como protector frente a antimicrobianos y el sistema inmunológico del huésped, provocando las infecciones nosocomiales mortales para los pacientes con quemaduras (Khalili et al. 2021).

Se asocia así las infecciones causadas por *P. aeruginosa* con índices elevados de mortalidad y morbilidad y su facilidad de penetrar en los organismos a través de las lesiones cutáneas causadas por las quemaduras graves. (Barbecho, 2021) Así mismo, desde febrero de 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una lista de bacterias multiresistentes especialmente peligrosas denominados; “Patógenos ESKAPE”, en los que se incluye las siguientes: *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y *Enterobacterales* como *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* y *Proteus*, siendo las *Pseudomonas* una problemática en salud clínica a nivel mundial (OMS, 2017).

Falla terapéutica

Al tratarse de una problemática mundial por la resistencia a los antibióticos desarrollado por estos patógenos resistentes, el programa de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos presente en Asia- Pacífico, Europa, América Latina y América del Norte, desde el periodo 1997 hasta el 2016 menciona que; América Latina cuenta con el mayor porcentaje de fenotipos de *P. aeruginosa* con una frecuencia de 41,1%. Siendo este agente etiológico el más frecuente a desarrollar complicaciones infecciosas locales por *P. aeruginosa* en dichos pacientes (Barbecho, 2021).

La complicación infecciosa local en personas con quemaduras graves es el principal problema por lo que estos patógenos son resistentes a diversos antibióticos por su capacidad de adquirir nuevos mecanismos de resistencia. Ya que una vez que el paciente se recuperó del shock por las quemaduras, se estima que las

complicaciones locales infecciosas son el principal problema que retrasa el proceso de recuperación, por lo que el paciente debe permanecer durante más tiempo hospitalizado y por ende al paciente se le da una administración más prolongada de antibióticos considerándolo una causa primordial de consecuencias letales colocando a estos pacientes en mayor riesgo de contraer infecciones por organismos resistentes a múltiples fármacos (MDR). (Sejas, 2021).

Ya que la bacteria *P. aeruginosa* es productora de β -lactamasa de dos tipos como Amp-C y las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE); enzimas producidas por la misma bacteria como modo de defensa y resistencia a los antibióticos monobáctamico, penicilinas, cefalosporinas (por su resistencia a la cefalotina y ampicilina), y carbapenémicos. (Pachay & Pachay, 2021) Las carbapenemasas también son mecanismos por el cual la bacteria se vuelve resistente a los carbapenemicos, ya que estas enzimas son betalactamasas que además de hidrolizar los carbapenemicos también hidrolizan los betalactámicos (Salinas et al. 2020) (Gaete et al. 2020).

Las enzimas β -lactamasas cumplen como función el hidrolizar el enlace amida del anillo β -lactámico que está presente en los antibióticos impidiendo de cierta forma que los fármacos puedan unirse a las proteínas que son necesarias para inhibir el crecimiento de las bacterias patógenas. Como resultado, las bacterias productoras de β -lactamasa se vuelven resistentes a los antibióticos betalactámicos y pueden sobrevivir a su acción. Esta enzima es uno de los principales mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos betalactámicos y es importante tenerlo en cuenta al seleccionar el tratamiento adecuado para este tipo de infecciones (Tooke et al. 2019).

Como factores de resistencia antimicrobiana que posee la *P. aeruginosa* son las β -lactamasa, las enzimas modificadores de aminoglucosidos protegen y disminuyen la efectividad de los fármacos, las bombas de expulsión que tiene alrededor de su capsula ayuda a alejar y dejar libre a la bacteria del efecto del fármaco, también la bacteria cuenta con porinas (proteínas transmembranales) como lo es la OprD, las porinas son las encargadas de destruir las células del hospedador. Como factor de virulencia consta de lipopolisacaros, generalmente la que genera más daño directo y genera una batalla contra el sistema inmune y una reacción inflamatoria secundaria y daños a nivel del órgano invadido (Salinas et al. 2020) (Tooke et al. 2019).

Entre los fármacos de tercera generación como los cefoperazona y ceftazidima activos para *P. aeruginosa*, y los fármacos de cuarta generación como cefepime activo para *P. aeruginosa*, van decayendo con el pasar de los años afectando la susceptibilidad antimicrobiana (Salinas et al. 2020). Dada la mayor susceptibilidad de resistencia del a los antibióticos por dicho patógeno, no tiene influencia alguna para combatir este microorganismo por lo que la resistencia se da constantemente en el medio hospitalario, donde las cepas pueden transmitir el material genético que media la resistencia entre ellas e incluso desde pueden hacerlo desde otra bacterias Gram negativas como las *Enterobacterias* (Pachay & Pachay, 2021).

Por ejemplo se tiene a la colistina perteneciente a la familia de fármacos polimixinas. Tienen una actividad bacteriana mayormente contra Bacterias Gram negativas aerobios especialmente con cepas de no fermentadores multirresistentes como lo es la *P. aeruginosa*, sin embargo, al usarla como monoterapia para infecciones por *P. aeruginosa*, se identificó como un factor de riesgo a desarrollar resistencia a dicho fármaco. En una publicación Mexicana tras un estudio observacional, retrospectivo longitudinal, realizada en el 2010 arrojó como resultado que la colistina usada como tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa*, que dicho medicamento fue efectivo demostrando mejoras clínicas y bacteriológicas con pocas complicaciones, sin

embargo, 9 años después, una publicación ecuatoriana tras un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo dio como consecuencia que; pese que ya no tenía tan buenos resultados actuando de forma individual, la colistina combinada con otro antibiótico sí tenía respuestas favorables en infecciones por *P. aeruginosa* con un nivel bajo de complicaciones nefrotóxicas en su pacientes (Yanqui et al. 2020).

Para el año 2021 la Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, publicó los resultados de su investigación, aplicando el método de elución de discos de colistina en caldo que se empleó para identificación fenotípica de la resistencia a la colistina, obtuvo que; de 97 (100%) estudiados, el 7 (7,2%) de ellos presentaron una resistencia dicho medicamento, es decir; con el pasar de los años y en tiempos menos prolongados estos microorganismos multirresistentes van tomando ventaja contra los antibióticos volviéndose resistentes los mismos (Zarate et al. 2021).

Bacteriófagos

Los bacteriófagos son virus que representan la mayoría de todos los organismos en la biosfera, ocupando una posición biológica única conocidas desde hace más de un siglo, estos virus infectan únicamente células bacterianas para poder replicarse a través de material genético codificando la producción de enzimas y de toxinas, pero; son inofensivos para todos los organismos incluidos los humanos (Hatfull & Hendrix, 2011) (Harada et al. 2018) (Navarrete, 2020).

Los bacteriófagos se dieron a conocer en 1915 por Frederick Twort, en donde demostró que “hay virus que infectan bacterias y las matan” pero fue Félix d’Herelle, quien exitosamente desarrolló por medio de protocolos terapéuticos para infecciones digestivas en animales y humanos, siendo herramientas base de los laboratorios para el desarrollo de ciencia en virología como biología molecular, y como todo virus los bacteriófagos tienen una vida intracelular obligada y están constituido por ácidos nucleico con un tamaño de 20 a 200 nanómetros. (Navarrete, 2020) Se sitúan donde sea que se encuentren bacterias, por ejemplo; aguas saladas, aguas frías, termales, residuales, también conforman abundantemente en la microbioma humano siendo relevante ya que compone la microbiana intestinal y transferencia horizontal de genes (Straka et al. 2022).

Harada et al. (2018) menciona que los bacteriófagos son muy diversos e infectan prácticamente a todas las bacterias del planeta, sin embargo existe una cantidad grande de genes inexplorados. En primera instancia los fagos absorben las estructuras superficiales de las bacterias a las que está infectando mediante fibras de la cola o puntas de los bacteriófagos, los fagos infectan bacterias que contengan el receptor correspondiente, por lo que algunos fagos son específicos de la cepa o incluso pueden infectar una amplia gama de especies bacterianas e incluso a otros géneros (Straka et al. 2022).

Después de la absorción, se forma un poro en la membrana de la bacteria donde el genoma es inyectado al citoplasma de la bacteria y se realiza de dos formas básicas, en el ciclo lítico; donde los fagos se benefician del aparato proteosintético de las bacterias para así poder sintetizar proteínas, replicar el ácido nucleico del fago, ensamblaje y liberación o lisis mientras alteran la célula bacteriana, y tenemos también el ciclo lisogénico; donde el fago se instala en el cromosoma bacteriano, se replica pasando a ser llamado profago y se transmite junto con el propio ADN de la célula es decir; el genoma pasa a ser parte del ADN de la célula hospedadora (Straka y otros, 2022). Estos dos estados funciones van a depender de la presentación de la

actividad de dos genes: del receptor; cl, encargado de inhibir la actividad lítica y del regulador; cro, encargado en bloquear la función del gen represor (Navarrete, 2020).

Bacteriófagos contra *Pseudomonas aeruginosa*

Aun que tiene su historia en Europa del Este, la terapia con fagos últimamente se esfuerza en reintroducirse en países occidentales como herramienta contra enfermedades infecciosas causadas por bacterias multirresistentes a distintos fármacos. (Straka et al. 2022) Por primera vez en 1921 se usó fagos como terapia contra bacterias resultando ser eficaz y más tarde se usó en animales como; cerdos, terneros, corderos en humanos para tratar infecciones de la piel causadas por especies de *Pseudomonas* (Jamal et al. 2018). Como consecuencia los fagos controlan el número de poblaciones bacterianas y contribuyendo también a mover los genes de una bacteria a otra; infectando, replicándose y liberando nuevo viriones para infectar a otra célula. (Harada et al. 2018).

La infección por fagos a la bacteria funciona por una estructura química que sirve como recepto de los bacteriófagos, los receptores de cada bacterias son específicos a distintos tipos de bacteriófagos siendo relevante su uso médico y su especificidad es conveniente al punto de usarlo como marcador de identificación bacteriana, por ejemplo: el fago gamma en el diagnóstico de *Bacillus anthracis*. (19) Varias técnicas se han diseñado por investigadores para el aislamiento, purificación y amplificación de fagos, cada una con ventajas y desventajas, sin embargo todas apuntan a obtener una muestra de fagos razonablemente pura (Navarrete, 2020).

Marei (2020), realizó el aislamiento de la bacteria *Pseudomona aeruginosa* de aguas residuales y de la misma forma se aislaron dos bacteriófagos líticos específico de bacteria patógena *Pseudomona aeruginosa* de la misma muestra de aguas residuales y se los denominó como; Pa1 y Pa2. Se identificaron que pertenecían al orden *Caudovirales*, Familia *Sipho viridae* con diferentes diámetro de la cabeza, largo y ancho de la cola. Se detectaron dicho fagos mediante la prueba de manchas, para su purificación se usó la técnica de aislamiento de la placa única (SPI) para obtener aislamientos puros de los fagos y se prepararon los bacteriófagos específicos para *Pseudomona aeruginosa* en un medio de caldo nutritivo para la técnica de enriquecimiento y para finalmente ser suspendidos.

Ambos fagos aislados resultaron ser estables a un temperatura de 90°C durante 10 minutos y a distintos niveles de pH para la infección con cada uno de los bacteriófagos aislados tanto bajo de 4 y un pH alto de 12. También fueron sometidos a una radiación ultravioleta con una longitud de onda de 254 nm en diferentes periodos de tiempo en el cual se inactivo en una exposición de 45 minutos. La bacteria aislada formó placas circulares y de apariencia clara de 2-3 mm en las placas medianas de gar MacConkey y así se encontró que ambos fagos de diferentes tipos de fagos aislados son altamente estables y se puede usar como agentes de control biológico contra la bacteria patógena *Pseudomona aeruginosa* detrayendo el biofilm de la bacteria (Marei , 2020).

Chegini et al. (2020) Determinó en su estudio que; al usar los cocteles de fagos prevenía un 89% la mutación de bacterias resistentes a los bacteriófagos, sin embargo, la erradicación completa podía requerir un combinación de fagos y se demostró que lo fagos tenían un efecto significativo a una extendida gamma de bacterias Gram negativas; *Acinetobacter baumannii*, *klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *Escherichia coli*.

Conclusiones

Debido a la ineficacia de los antibióticos para inhibir infecciones por *Pseudomonas*, los bacteriófagos han despertado un gran interés en el campo de la investigación y Salud medica ya que tienen un gran potencial antibacteriano frente a bacterias multiresistente a antibióticos como lo es la *Pseudomonas aeruginosa*. La terapia de fagos implica el uso selectivo de bacteriófagos para infectar y destruir el biofilm de la bacteria infecciosa que es una de las principales causas de resistencia a los antibióticos e infecciones crónicas en paciente con quemaduras, destruyendo así; a bacterias específicas dejando intactas a bacterias beneficiosas, los fagos aislados e identificados pertenecen a *Caudovirales*, familia *Siphoviridae*, siendo ambos fagos altamente estables confirmando que los fagos líticos pueden utilizarse como agente eficaz contra el patógeno vegetal *Pseudomonas aeruginosa*.

Sin embargo la terapia con fagos en humanos está en desarrollo y no se ha establecido como práctica clínica generalizada por lo que se requiere más investigación acerca de los mismos para poder comprender plenamente su eficacia, seguridad y aplicaciones clínicas adecuadas.

Referencias

- Jeschke, M. G., van Baar, M. E., Choudhry, M. A., Chung, K. K., Gibran, N. S., & Logsetty, S. (2020). Burn injury. *Nature Reviews. Disease Primers*, 6(1), 11. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0145-5>
- Dvorak, J. E., Ladhani, H. A., & Claridge, J. A. (2021). Review of sepsis in burn patients in 2020. *Surgical Infections*, 22(1), 37–43. <https://doi.org/10.1089/sur.2020.367>
- Ozlu, O., & Basaran, A. (2022). Infections in patients with major burns: A retrospective study of a burn intensive care unit. *Journal of Burn Care & Research: Official Publication of the American Burn Association*, 43(4), 926–930. <https://doi.org/10.1093/jbcr/irab222>
- Albayrak, Y. (2020). Factors affecting the mortality at patients with burns: Single centre results. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi [Turkish journal of trauma & emergency surgery]*, 26(5). <https://doi.org/10.14744/tjtes.2020.37862>
- Paz-Zarza, V. M., Mangwani-Mordani, S., Martínez-Maldonado, A., Álvarez-Hernández, D., Solano-Gálvez, S. G., & Vázquez-López, R. (2019). *Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. *Revista Chilena de Infectología: Organo Oficial de La Sociedad Chilena de Infectología*, 36(2), 180–189. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182019000200180>
- Pinzón-Junca, A. (2019). *Pseudomonas*. *Acta medica colombiana: AMC: organo de la Asociacion Columbiana de Medicina Interna*, 44(1), 52–52. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482019000100052&lng=en&nrm=iso
- Barbecho Coraisaca, D. V. (2021). Susceptibilidad antimicrobiana en *Pseudomona spp.*, en el Hospital General Docente Cuenca-Ecuador. *Revista Vive*, 4(12), 484–499. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i12.108>

- Hernández, A., Yagüe, G., García Vázquez, E., Simón, M., Moreno Parrado, L., Canteras, M., & Gómez, J. (2018). Nosocomial infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* (carbapenems included): predictive and prognostic factors. A prospective study (2016-2017)). *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 31(2), 123–130.
- La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. (s/f). Who.int. Recuperado el 7 de julio de 2023, de <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- Cejas C. (2021). Fagoterapia: Tratamiento alternativo para el Control de las Infecciones Bacterianas en Pacientes Quemados. (s. f.). *Revista Argentina de Quemaduras*. <https://raq.fundacionbenaim.org.ar/fagoterapia-tratamiento-alternativo-para-el-control-de-las-infecciones-bacterianas-en-pacientes-quemados/>
- Díaz Santos, E., Mora Jiménez, C., Del Río-Carbajo, L., & Vidal-Cortés, P. (2022). Treatment of severe multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Medicina Intensiva (English Edition)*, 46(9), 508–520. <https://doi.org/10.1016/j.medine.2022.06.014>
- Pachay Solórzano, J. W., & Pachay Parrales, V. E. (2021). *Pseudomonas aeruginosa* y su evolución de resistencia a los antibióticos en un hospital de segundo nivel en Portoviejo, Ecuador. QhaliKay. *Revista de Ciencias de la Salud* ISSN: 2588-0608, 5(2), 50. <https://doi.org/10.33936/qkracs.v5i2.3002>
- Salinas Martínez, C., Luna, A. H., Oropeza, R., Olvera Guzmán, C., Morales, M. P., Franco Granillo, J., De Medicina Crítica, D., Shapiro, M., Médico, C.-T., De Farmacia, J., & Médico, C. (s/f). Colistin en el tratamiento de infección por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente. Medigraphic.com. Recuperado el 7 de julio de 2023, de <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2010/ti104d.pdf>
- Angles-Yanqui, E., Chumbes-Pérez, J., & Huaranga-Marcelo, J. (2020). Colistina en el tratamiento de infecciones por *pseudomonas aeruginosa* y *acinetobacter baumannii* extensivamente resistentes (XDR) en un hospital de tercer nivel. *Infectio: revista de la Asociacion Colombiana de Infectologia*, 24(4), 201. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1114869>
- Zarate, M., Barrantes, D., Cuicapuza, D., Velasquez, J., Fernández, N., Salvatierra, G., & Tamariz, J. (2021). Frecuencia de resistencia a la colistina en *Pseudomonas aeruginosa*: primer reporte en el Perú. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública*, 38(2), 308–312. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.6977>
- Khalili, Y., Memar, M. Y., Farajnia, S., Adibkia, K., Kafil, H. S., & Ghotaslou, R. (2021). Molecular epidemiology and carbapenem resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with burns. *Journal of Wound Care*, 30(2), 135–141. <https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.2.135>
- Hatfull, G. F., & Hendrix, R. W. (2011). Bacteriophages and their genomes. *Current Opinion in Virology*, 1(4), 298–303. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.06.009>
- Harada, L. K., Silva, E. C., Campos, W. F., Del Fiol, F. S., Vila, M., Dąbrowska, K., Krylov, V. N., & Balcão, V. M. (2018). Biotechnological applications of bacteriophages: State of the art. *Microbiological Research*, 212–213, 38–58. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2018.04.007>

- Domínguez Navarrete, N. (2020). Bacteriófagos. Revista de la Facultad de Medicina Humana, 20(1), 164–165. <https://doi.org/10.25176/rfmh.v20i1.2554>
- Straka, M., Dubinová, M., & Liptáková, A. (2022). Phascinating phages. Microorganisms, 10(7). <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071365>
- Jamal, M., Bukhari, S. M. A. U. S., Andleeb, S., Ali, M., Raza, S., Nawaz, M. A., Hussain, T., Rahman, S. U., & Shah, S. S. A. (2018). Bacteriophages: an overview of the control strategies against multiple bacterial infections in different fields. Journal of Basic Microbiology, 59(2), 123–133. <https://doi.org/10.1002/jobm.201800412>
- Marei, E. M. (2020). Isolation and Characterization of Pseudomonas aeruginosa and its Virulent Bacteriophages. Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS, 23(4), 491–500. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2020.491.500>
- Chegini, Z., Khoshbayan, A., Taati Moghadam, M., Farahani, I., Jazireian, P., & Shariati, A. (2020). Bacteriophage therapy against Pseudomonas aeruginosa biofilms: a review. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 19(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00389-5>
- Wang, J., Zhou, M., Huang, G., Guo, Z., Sauser, J., Metsini, A., Pittet, D., & Zingg, W. (2020). Antimicrobial resistance in southern China: results of prospective surveillance in Dongguan city, 2017. The Journal of Hospital Infection, 105(2), 188–196. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.03.029>
- Zhang, Y., Zhong, Z.-F., Chen, S.-X., Zhou, D.-R., Li, Z.-K., Meng, Y., Zhou, J.-F., & Hou, T.-Y. (2019). Prevalence of healthcare-associated infections and antimicrobial use in China: Results from the 2018 point prevalence survey in 189 hospitals in Guangdong Province. International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases, 89, 179–184. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.09.021>
- Salinas-Salcedo, I. A., Saldaña-Jiménez, J. A., Guevara-Canales, J. M., & Gonzales-Escalante, E. (2020). Utilidad de la citometría de flujo para la detección de Pseudomonas aeruginosa productoras de metalobetalactamasas. Revista peruana de medicina experimental y salud pública, 37(4), 700–704. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.374.4825>
- Gaete, M. A., Valenzuela, M., Bachero, A. V., Vega, C. R. C., Marín, N., Labarca, J., & Cañete, P. (2020). Carbapenemasas en Pseudomonas aeruginosa con susceptibilidad disminuida a los carbapenémicos después de una década, desde VIM a KPC. Revista Chilena De Infectología, 37(4), 389–394. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182020000400389>
- Tooke, C. L., Hinchliffe, P., Bragginton, E. C., Colenso, C. K., Hirvonen, V. H. A., Takebayashi, Y., & Spencer, J. (2019). B-lactamases and β -lactamase inhibitors in the 21st century. Journal of Molecular Biology, 431(18), 3472–3500. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.002>
- Lichtenberg, M., Jakobsen, T. H., Kühl, M., Kolpen, M., Jensen, P. Ø., & Bjarnsholt, T. (2022). The structure-function relationship of Pseudomonas aeruginosa in infections and its influence on the microenvironment. FEMS Microbiology Reviews, 46(5). <https://doi.org/10.1093/femsre/fuac018>