



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

**“FAGOTERAPIA COMO ALTERNATIVA PARA INFECCIONES
MULTIDROGORESISTENTES POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE, REVISIÓN
DE LA LITERATURA”**

Requisito previo para optar por el Título de Médico

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Barragán Cusme, Josafat David

Tutora: Biol. Msc. Barba Guzmán, Carmen Variña

Ambato – Ecuador

Septiembre, 2025

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del Artículo Científico sobre el tema:

“FAGOTERAPIA COMO ALTERNATIVA PARA INFECCIONES MULTIDROGORESISTENTES POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE, REVISIÓN DE LA LITERATURA” desarrollado por Barragán Cusme Josafat David, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Septiembre del 2025

LA TUTORA

Biol. Msc. Barba Guzmán, Carmen Variña
CC: 1801928498

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión “**FAGOTERAPIA COMO ALTERNATIVA PARA INFECCIONES MULTIDROGORESISTENTES POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE, REVISIÓN DE LA LITERATURA**”, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos

Ambato, Septiembre del 2025

EL AUTOR

Barragán Cusme, Josafat David

CC 1803986775

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Barragán Cusme Josafat David con CC: 1803887619 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“FAGOTERAPIA COMO ALTERNATIVA PARA INFECCIONES MULTIDROGORESISTENTES POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE, REVISIÓN DE LA LITERATURA”**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Septiembre del 2025

.....
Barragán Cusme, Josafat David
CC: 1803986775

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Barba Guzmán, Carmen Variña con CC: 1801928498 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“FAGOTERAPIA COMO ALTERNATIVA PARA INFECCIONES MULTIDROGORESISTENTES POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE, REVISIÓN DE LA LITERATURA”**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Septiembre del 2025

.....
Barba Guzmán, Carmen Variña
CC: 1801928498

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban en el informe del Proyecto de Investigación: **“FAGOTERAPIA COMO ALTERNATIVA PARA INFECCIONES MULTIDROGORESISTENTES POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE, REVISIÓN DE LA LITERATURA”**, de Barragán Cusme Josafat David, estudiante de la Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina.

Ambato, Septiembre del 2025

Parar su constancia firma

.....

Presidente

.....

1er Vocal

.....

2 do Vocal

El, Dr.C. Efraín Velastegui López. PhD. Director y editor de la revista electrónica “Anatomía Digital”, (ISSN 2697-3391) alojada en <http://www.anatomiadigital.org>

ACREDITA QUE:

El artículo “Fagoterapia como alternativa para infecciones multidrogoresistentes por *Klebsiella Pneumoniae*, revisión de la literatura” evaluado por pares ciegos (doble-blind), que consta de 17 páginas en formato PDF, cuyos autores son: Josafat David Barragán Cusme., & Carmen Variña Barba Guzmán., ha sido aceptado para su publicación en el Vol 8 Num 2.1. **Diagnóstico Médico**, de Abril - Mayo 2025.

<http://www.anatomiadigital.org>

Lo que se hace constar en Ambato 5 de mayo de 2025

El Director



Fdo.: Efraín Velastegui López



DEDICATORIA

Dedico este artículo con profundo cariño a mi abuelito Camilo Antonio Cusme Cusme, a quien sigo recordando en cada recuerdo compartido en la vieja camioneta roja rumbo a la finca. Sus historias, su forma de ver la vida y su compañía marcaron una etapa importante en mi vida que hoy se refleja en este logro.

A mi mama Emperatriz Sunilda Cusme Solorzano, quien ha sido mi pilar desde el inicio, acompañándome con amor, cuidados y palabras de aliento incluso en los días más difíciles. A mis hermanos, Fabricio y Belén, por su ejemplo, apoyo y compañía a la distancia y en el día a día. Y a mi sobrina Antonella, que con su alegría me recuerda siempre que la vida también se disfruta en lo pequeño. A mi gatita, que, aunque estuvo poco tiempo conmigo, fue una compañera fiel durante todo el internado. Su ausencia en esta última etapa ha sido notoria, pero su presencia sigue viva en mi memoria.

Este logro es de todos ustedes. Porque los retos existen para demostrarnos de qué somos capaces: nunca dejemos de superarnos a nosotros mismos.

.

Barragán Cusme, Josafat David

AGRADECIMIENTO

Agradezco en primer lugar a Dios, por acompañarme y guiarme en cada etapa de este camino profesional. A mi familia, por estar siempre presente con su apoyo incondicional, especialmente en los momentos que más lo necesité.

Agradezco con especial gratitud a mi tutora, la Biol. Msc. Barba Guzmán, Carmen Variña por su dedicación, orientación constante y por estar atenta en cada paso de la elaboración, publicación y defensa de este artículo. Su compromiso fue fundamental para alcanzar este objetivo.

A mi hermana Belén, por compartir conmigo este proceso y brindarme consejos valiosos que ayudaron a enriquecer este trabajo. A mis compañeros de carrera, por todas las risas, el compañerismo y los buenos momentos que hicieron más llevadero este largo camino.

También extendo mi agradecimiento a todo el personal del Centro de Salud de Tisaleo, por haber sido parte fundamental de mi formación durante la rotación comunitaria, dejando en mí enseñanzas que llevaré siempre.

Aunque no fue fácil compaginar el tiempo del internado con la elaboración de este artículo, este reto me permitió crecer y fortalecerme en muchos sentidos.

Gracias a todos los que formaron parte de este logro

Barragán Cusme, Josafat David

“FAGOTERAPIA COMO ALTERNATIVA PARA INFECCIONES MULTIDROGORESISTENTES POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE, REVISIÓN DE LA LITERATURA”

RESUMEN

Introducción: El avance de la globalización y el uso indiscriminado de antibióticos han favorecido el desarrollo y la diseminación de bacterias multirresistentes, constituyendo una amenaza creciente para la salud pública global. Entre estos patógenos, *Klebsiella pneumoniae* se destaca como un patógeno oportunista de alta prevalencia hospitalaria y notable capacidad para adquirir genes de resistencia, particularmente a los carbapenémicos, limitando las opciones terapéuticas disponibles. En este contexto, la fagoterapia surge como una alternativa prometedora frente a infecciones por *Klebsiella pneumoniae* multidrogoresistente, especialmente en países con recursos limitados donde las alternativas antibióticas son escasas o ineficaces. **Objetivo:** Analizar la fagoterapia como alternativa terapéutica para infecciones por *Klebsiella pneumoniae* multidrogoresistente mediante una revisión de la literatura reciente. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica utilizando términos DeCS/MeSH como “Bacteriophages”, “Phage Therapy” y “*Klebsiella pneumoniae*”, aplicando filtros para artículos publicados entre 2019 y 2024 en bases de datos como PubMed y Web of Science. Se incluyeron estudios en humanos, revisiones sistemáticas y artículos originales relacionados con el uso de la fagoterapia en infecciones por *Klebsiella pneumoniae* multidrogoresistente. **Resultados:** Los estudios destacan la efectividad de fagos como RAM-1 y PSKP16 en la eliminación de biofilms y la lisis de cepas de *Klebsiella pneumoniae* MDR. La combinación de fagoterapia con antibióticos mostró sinergia significativa, reduciendo cargas bacterianas y tasas de mortalidad en modelos preclínicos. **Conclusión:** La fagoterapia representa una alternativa viable y prometedora para combatir infecciones por *Klebsiella pneumoniae* multidrogoresistente. Aunque los avances son alentadores, se requieren más investigaciones clínicas y regulaciones estandarizadas para su implementación amplia.

PALABRAS CLAVES: FAGOTERAPIA, KLEBSIELLA PNEUMONIAE, MULTIRRESISTENCIA, BIOFILMS, BACTERIÓFAGOS.

“PHAGE THERAPY AS AN ALTERNATIVE FOR MULTIDRUG-RESISTANT KLEBSIELLA PNEUMONIAE INFECTIONS: LITERATURE REVIEW”

ABSTRACT

Introduction. The phenomenon of globalization and the indiscriminate use of antibiotics have led to the emergence of multidrug-resistant bacterial strains, posing a significant challenge to modern medicine. *Klebsiella pneumoniae*, an opportunistic pathogen, stands out for its ability to acquire resistance, particularly to carbapenems, leaving limited treatment options. Phage therapy emerges as a promising alternative against multidrug-resistant infections, especially in resource-limited countries. Objective. Analyze phage therapy as a therapeutic alternative for multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections through a review of recent literature. Methodology. A bibliographic review was conducted using DeCS/MeSH terms such as “Bacteriophages”, “Phage Therapy”, and “*Klebsiella pneumoniae*” applying filters for articles published between 2019 and 2024 in databases such as PubMed and Web of Science. Studies in humans, systematic reviews, and original research related to phage therapy were included. Results. Studies highlight the effectiveness of phages such as RAM-1 and PSKP16 in eliminating biofilms and lysing MDR *Klebsiella pneumoniae* strains. Combining phage therapy with antibiotics showed significant synergy, reducing bacterial loads and mortality rates in preclinical models. Conclusion. Phage therapy represents a viable and promising alternative to combat multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. Although progress is encouraging, further clinical research and standardized regulations are needed for its widespread implementation.

KEY WORDS: PHAGE THERAPY, KLEBSIELLA PNEUMONIAE, MULTIDRUG RESISTANCE, BIOFILMS, BACTERIOPHAGES.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el fenómeno de la globalización y el uso indiscriminado de antibióticos han facilitado la aparición de cepas bacterianas resistentes a múltiples fármacos, lo que constituye un desafío significativo para la medicina contemporánea. Desde el descubrimiento de la penicilina, en la década de 1940, la humanidad ha entrado en una era de continua lucha contra las infecciones bacterianas, en la que las bacterias han desarrollado sofisticados mecanismos de resistencia antibacteriana (1). Este fenómeno se ha intensificado en los últimos años, especialmente en entornos hospitalarios donde es frecuente encontrar bacterias multidrogoresistentes que causen infecciones nosocomiales de importancia (2).

Este fenómeno no solo afecta la mortalidad en pacientes, sino que también incrementa los costos de atención sanitaria, dado que los tratamientos son más prolongados y costosos debido a la limitación de opciones terapéuticas (2). Sólo en el año 2019 se estimó que la resistencia antimicrobiana estuvo directamente relacionada con 1.27 millones de muertes debido a infecciones con este tipo de patógenos (3), información respalda por estudios de vigilancia global, como el Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY, donde se identificó que las tasas de mortalidad en infecciones por bacterias multirresistentes están en aumento (4). Particularmente en América Latina, las infecciones hospitalarias causadas por estas bacterias son una de las principales causas de mortalidad, con una incidencia alarmante en países como Brasil y México (2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) advierte que, si no se toman medidas, para 2050 la resistencia bacteriana podría causar más de 10 millones de muertes anuales (1). En respuesta a este desafío, elaboraron una lista de los patógenos con mayor capacidad para evadir las terapias antimicrobianas y los cuales requieren de una atención prioritaria. Este grupo, denominado SKAPE, incluye a *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecium*, todos ellos responsables de infecciones nosocomiales graves y de difícil tratamiento (5).

Dentro de este selecto grupo, *Klebsiella pneumoniae* destaca como un patógeno con una alta tasa de mortalidad y rápida capacidad de adaptación a los antibióticos disponibles (1). Esta bacteria se caracteriza por la producción de carbapenemasas, enzimas que inactivan a los antibióticos, cuya expresión se relaciona con la adquisición de genes como KPC, OXA-48 y NDM (6). En América Latina, la resistencia a carbapenémicos en *Klebsiella pneumoniae* varía, alcanzando tasas del 45% en Perú, 26% en Argentina y 24% en Brasil, resaltando la carga significativa de resistencia en nuestra región.

En Ecuador y otros países de la región, se ha reportado un aumento alarmante en la resistencia de *K. pneumoniae* a antibióticos de última línea, incluidos la colistina y la tigeciclina. Estos antibióticos, considerados los últimos recursos frente a infecciones MDR, han mostrado disminución en su eficacia debido a la presencia de genes como *mcr-1* en plásmidos móviles, lo que facilita la transferencia horizontal de resistencia entre cepas bacterianas (7, 8).

La formación de biopelículas es otro desafío crítico. Las biopelículas, estructuras bacterianas que protegen a *K. pneumoniae* de los antibióticos y del sistema inmunológico, contribuyen a la persistencia de las infecciones y al fracaso terapéutico. Estas estructuras se encuentran frecuentemente en infecciones asociadas a dispositivos médicos, como catéteres y ventiladores, aumentando la mortalidad y los costos de tratamiento (9, 10).

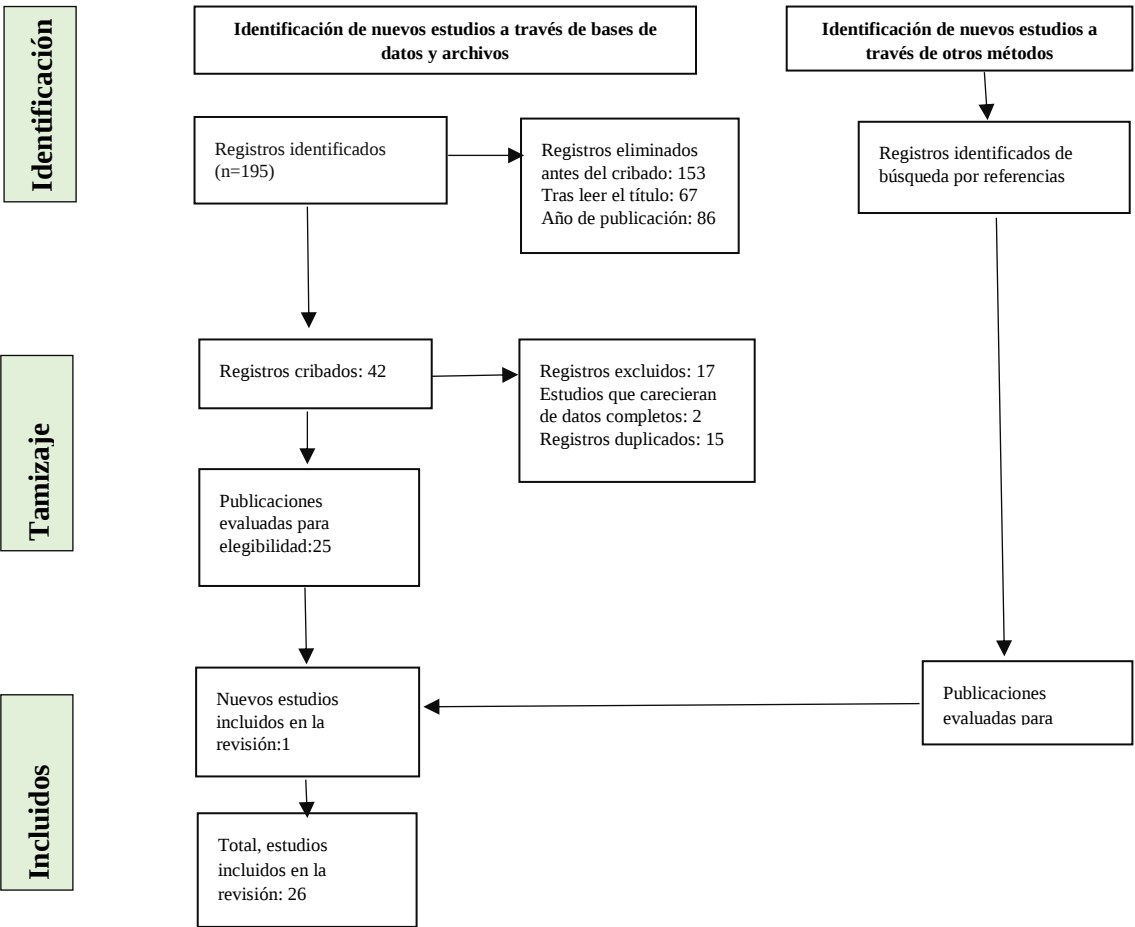
Por último, las tasas de mortalidad asociadas a infecciones por cepas MDR de *K. pneumoniae* son altas, oscilando entre el 30% y el 70% en casos de bacteriemia y neumonía nosocomial. La rápida evolución de cepas hipervirulentas y multidrogoresistentes (MDR-hv) ha complicado aún más el manejo clínico, al combinar resistencia a múltiples fármacos con altos niveles de virulencia (11, 12).

En regiones con recursos limitados, como es el caso de nuestro país, Ecuador, donde el acceso a tratamientos avanzados es escaso y la antibioticoterapia empieza a fallar, la fagoterapia emerge como una posible alternativa para combatir las infecciones multidrogoresistentes causadas por *Klebsiella pneumoniae*, ofreciendo una nueva esperanza en la lucha contra las infecciones más difíciles de tratar. Este estudio se lleva a cabo con el propósito de proporcionar evidencia actualizada sobre la fagoterapia en el tratamiento de infecciones por *Klebsiella Pneumoniae*. El objetivo es introducir un nuevo paradigma en el manejo de este tipo de infecciones bacterianas, revisando sus desafíos, limitaciones y potencial aporte a la salud pública global.

MÉTODOS

Este estudio corresponde a una revisión bibliográfica de nivel descriptivo. La búsqueda de información se realizó con la metodología PRISMA utilizando términos DeCS/MeSH, como “Bacteriophages”, “Phage Therapy”, “*Klebsiella pneumoniae*”, “Multidrug Resistance”, “Latin America” y “Ecuador”, combinados mediante operadores booleanos (AND). Las bases de datos empleadas fueron PubMed y Web of Science, seleccionadas por su relevancia y cobertura en investigaciones biomédicas y multidisciplinarias.

La búsqueda se realizó en inglés y español, aplicando como filtro artículos publicados entre los años 2019 y 2024. En la etapa de selección, se emplearon los siguientes criterios de inclusión: artículos con los términos de búsqueda en el título, resumen o palabras clave; investigaciones realizadas en humanos; revisiones sistemáticas; meta-análisis; estudios de casos y controles; y artículos originales que analizaran el uso de la fagoterapia en infecciones por *Klebsiella pneumoniae* multidrogoresistente. Se excluyeron aquellos artículos fuera del rango temporal establecido, los que no estaban disponibles en los idiomas seleccionados, y aquellos que no cumplían con los términos de búsqueda especificados en sus metadatos.



El protocolo de búsqueda, selección de artículos y extracción de variables fue revisado por los autores para garantizar la reproducibilidad y el rigor metodológico. De un total de 195 artículos identificados inicialmente, 26 cumplieron con los criterios establecidos y fueron incluidos en la presente revisión. Ante lo expuesto se muestra el diagrama PRISMA con el detalle de los artículos analizados.

DESARROLLO

A partir del análisis de la literatura reciente, se identificaron múltiples estudios que evalúan el uso de fagoterapia frente a cepas de *Klebsiella pneumoniae* multidrogoresistentes. Los hallazgos incluyen experiencias preclínicas y casos clínicos que demuestran el potencial terapéutico de diversos fagos, así como su eficacia en combinación con antibióticos convencionales. A continuación, se presentan los principales resultados agrupados según su enfoque experimental y clínico.

CoAislamiento y caracterización de nuevos bacteriófagos

El aislamiento y caracterización de nuevos bacteriófagos es una estrategia prometedora frente a las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* Multidrogoresistente (MDR). En un estudio reciente, el fago RAM-1 fue aislado de aguas residuales y clasificado dentro de la familia Podoviridae. Este fago mostró un genoma de ADN bicatenario de aproximadamente 36 kb y estabilidad significativa en un rango de pH de 5 a 11 y temperaturas entre 37 y 65 °C. Además, exhibió una actividad lítica efectiva contra biofilms de *K. pneumoniae* en diferentes etapas de desarrollo, logrando reducciones logarítmicas de hasta 4 unidades después de 6 horas de tratamiento. Estos resultados subrayan el potencial del fago RAM-1 para combatir tanto células planctónicas como biofilms bacterianos, destacando la necesidad de emplear cócteles de fagos para evitar el desarrollo de resistencia (13).

Otro avance importante fue la identificación del fago PSKP16, un Siphovirus aislado de muestras hospitalarias, específicamente de cepas de *K. pneumoniae* del tipo capsular K2. Este fago presentó un genoma lineal de ADN bicatenario con 46,712 pb y un contenido de GC del 50 %. El análisis filogenético lo ubicó dentro del género Webervirus, con una alta similitud evolutiva con fagos previamente descritos como Sushi y JY917. Aunque el aislamiento de fagos es un proceso eficiente y de bajo costo, la caracterización genómica y la evaluación de seguridad son esenciales para garantizar su aplicabilidad clínica. Este caso resalta la importancia de establecer biobancos de fagos que permitan respuestas rápidas frente a cepas resistentes (14).

El fago KZag1, otro desarrollo reciente, mostró efectividad contra cepas de *K. pneumoniae* resistentes a múltiples fármacos, destacándose por su capacidad para reducir biomasa de biofilms de manera significativa. Este fago, clasificado dentro de la familia Myoviridae, presentó un genoma de 157,089 pb con 203 marcos de lectura abiertos y una estabilidad notable en un rango de pH de 4 a

12 y temperaturas de hasta 60 °C. Además, su actividad específica contra biofilms y su potencial sinérgico con otros tratamientos destacan su relevancia para futuras investigaciones clínicas (15).

Otro hallazgo relevante es el aislamiento del fago PBKP05, cuya capacidad para lisar cepas MDR de *K. pneumoniae* fue evaluada mediante técnicas genómicas avanzadas. Este fago mostró un genoma de 30,240 pb con un contenido GC del 53 %, incluyendo 47 marcos de lectura abiertos funcionalmente anotados. La caracterización genética confirmó la ausencia de genes de resistencia a antibióticos o virulencia, lo que refuerza su seguridad como agente terapéutico. Estos resultados destacan la importancia de utilizar fagos como herramientas viables para enfrentar la resistencia antimicrobiana (16).

El estudio de fagos como vB_Kpn_IME260, un T5 aislado de aguas residuales hospitalarias, reveló su capacidad para lisar cepas MDR de *K. pneumoniae* con alta eficiencia. Este fago presentó un genoma circular de 123,490 pb con 171 marcos de lectura abiertos, incluyendo genes de lisozimas bacteriófagos y 22 tRNAs. Su análisis genómico confirmó similitudes con fagos previamente descritos, destacando su potencial para integrarse en cócteles de fagos diseñados para cepas hipervirulentas(17).

Finalmente, investigaciones realizadas en España aislaron cuatro fagos específicos para el tipo capsular K22 de *K. pneumoniae*. Estos fagos, pertenecientes a la familia Podoviridae, mostraron una alta especificidad capsular y capacidad lítica frente a cepas MDR. Los resultados enfatizan la necesidad de diseñar paneles de fagos amplios y específicos para abordar la diversidad genómica de *K. pneumoniae* en terapias clínicas (18).

Mecanismos de resistencia a la fagoterapia

Los mecanismos de resistencia a la fagoterapia en *Klebsiella pneumoniae* representan un desafío significativo para la implementación efectiva de esta estrategia terapéutica. Un estudio reciente destacó cómo las mutaciones en genes asociados con la síntesis y ensamblaje de estructuras superficiales bacterianas, como el Lipopolisacárido (LPS) y las cápsulas, son las principales responsables de la resistencia. Estas mutaciones bloquean la adsorción de los fagos a las células bacterianas, dificultando la infección. Además, se observó que la evolución de resistencia a cócteles de fagos puede variar dependiendo de los receptores bacterianos involucrados, lo que subraya la necesidad de diseñar estrategias terapéuticas más robustas y específicas (19).

Un enfoque prometedor para superar la resistencia incluye el uso de cócteles de fagos que combinen fagos dirigidos a diferentes estructuras bacterianas. Por ejemplo, un cóctel que incluya fagos específicos para el LPS y las cápsulas puede evitar que la resistencia se desarrolle simultáneamente en ambos receptores. Sin embargo, estudios han mostrado que ciertas combinaciones de fagos pueden incluso facilitar la resistencia si no se seleccionan adecuadamente. Esto refuerza la necesidad de investigaciones previas para identificar fagos con propiedades sinérgicas (19).

La formación de biofilms es otro factor crítico que protege a las bacterias de los fagos. En estos biofilms, las células bacterianas están embebidas en una matriz extracelular que actúa como barrera física y química contra la penetración de los fagos. Aunque algunos fagos han demostrado capacidad para degradar biofilms, su eficacia es variable, y su acción puede verse limitada por la heterogeneidad estructural y funcional de estos ecosistemas bacterianos (19).

Otro mecanismo importante es la capacidad de las bacterias para alterar los sitios de unión de los fagos mediante modificaciones en proteínas de la membrana externa, como OmpC. Estas alteraciones no solo dificultan la adsorción, sino que también pueden reducir la sensibilidad bacteriana a ciertos antibióticos, exacerbando el problema de la resistencia. En particular, los fagos diseñados para atacar múltiples receptores han mostrado reducir significativamente la aparición de resistencia, aunque la selección de combinaciones de fagos sigue siendo un reto complejo debido a la diversidad genética de las cepas bacterianas (20).

Además, se ha observado que los sistemas de defensa bacteriana, como las nucleasas que degradan el ADN del fago, también contribuyen a la resistencia. Estas nucleasas pueden ser inducidas por infecciones previas, aumentando la capacidad de las bacterias para evitar infecciones posteriores. Asimismo, los sistemas de inmunidad adaptativa como CRISPR-Cas juegan un papel relevante, aunque su prevalencia es menor en cepas clínicas de *Klebsiella pneumoniae* en comparación con otros patógenos (20).

Sinergia entre fagoterapia y antibióticos

El enfoque combinado de fagoterapia y antibióticos ha mostrado resultados prometedores en el manejo de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* Multidrogoresistente (MDR), al potenciar la eficacia antibacteriana y reducir la aparición de resistencia. En un estudio reciente, se evaluó la eficacia de la fagoterapia en combinación con tigeciclina y ceftazidima/avibactam,

observándose que el tratamiento combinado redujo significativamente la carga bacteriana en modelos murinos infectados con cepas resistentes a carbapenémicos y polimixinas. Esta combinación mostró una tasa de supervivencia del 71.43 % en comparación con el 28.57 % logrado únicamente con antibióticos, destacando el papel de los fagos en restaurar la susceptibilidad a los antibióticos tradicionales (21).

Otro caso notable es el uso de la sinergia entre fagos y antibióticos en infecciones urinarias recurrentes por *K. pneumoniae*. Un estudio documentó cómo la fagoterapia en conjunto con antibióticos "no activos", como la colistina en concentraciones subterapéuticas, logró una erradicación bacteriana completa. Este efecto se atribuyó a la capacidad de los fagos para debilitar las defensas bacterianas, permitiendo que incluso los antibióticos ineficaces recuperaran su actividad. Estos hallazgos destacan la importancia de ajustar cuidadosamente las dosis de antibióticos en combinación con fagos para maximizar los resultados terapéuticos (22)

El concepto de sinergia fago-antibiótico (PAS, por sus siglas en inglés) también se ha explorado extensivamente en infecciones resistentes a carbapenémicos. Un estudio reciente mostró que la combinación de fagos específicos para biofilms de *K. pneumoniae* con ciprofloxacina logró una reducción del 90 % en la biomasa del biofilm en comparación con el uso aislado de cada tratamiento. Este enfoque no solo eliminó eficazmente los biofilms, sino que también evitó la aparición de mutantes resistentes, un desafío común en la terapia antibiótica convencional (23).

La fagoterapia combinada también muestra potencial para superar limitaciones intrínsecas en la actividad de los antibióticos frente a bacterias intracelulares. En un experimento que involucró fagos diseñados para penetrar barreras celulares, se demostró que estos potenciaban la eficacia de la doxiciclina al mejorar la biodisponibilidad del antibiótico en nichos intracelulares, logrando reducciones significativas en la carga bacteriana en modelos *in vitro* e *in vivo* (24).

Además, estudios genómicos han identificado fagos que, al eliminar plásmidos que codifican resistencia antibiótica, restauran indirectamente la sensibilidad a los antibióticos. Esta interacción ha sido clave en el diseño de terapias dirigidas a cepas de alto riesgo como ST147, donde los fagos no solo erradicaron la población bacteriana, sino que también evitaron la transferencia horizontal de genes de resistencia (25).

Por último, el análisis de fagos ambientales como VB_KpnM-52N demostró que estos pueden integrarse exitosamente con antibióticos de última línea, como la colistina. En estos casos, los fagos no solo mejoraron la eficacia bactericida de los antibióticos, sino que también redujeron significativamente los efectos adversos relacionados con dosis altas de colistina, posicionando la combinación como una alternativa viable para infecciones complicadas (26).

DISCUSIÓN

El aislamiento y caracterización de nuevos bacteriófagos para el tratamiento de *Klebsiella pneumoniae* Multidrogoresistente (MDR) representa una estrategia crucial en la lucha contra la resistencia antimicrobiana. Los estudios analizados destacan avances significativos en el desarrollo de fagos altamente específicos y eficaces. Un ejemplo prometedor es el fago RAM-1, aislado de aguas residuales, que mostró una estabilidad impresionante frente a variaciones de pH y temperatura, así como una capacidad destacada para reducir biofilms bacterianos. Esto subraya su potencial para aplicaciones clínicas, especialmente en infecciones nosocomiales donde los biofilms son un factor crítico. Sin embargo, estos hallazgos también enfatizan la necesidad de estudios preclínicos adicionales para evaluar su efectividad en modelos animales y humanos (14).

La identificación del fago PSKP16, un Siphovirus con alta especificidad hacia cepas capsulares tipo K2, pone de relieve la importancia de comprender la relación genómica y funcional entre los fagos y sus hospedadores. Este fago demostró una similitud evolutiva con fagos previamente descritos, lo que podría facilitar la creación de cócteles terapéuticos. Sin embargo, la necesidad de caracterización genética exhaustiva y evaluación de seguridad sigue siendo un desafío importante, especialmente en el contexto de su uso clínico. Además, la creación de biobancos de fagos podría ser una solución estratégica para facilitar respuestas rápidas ante brotes epidémicos de *K. pneumoniae* MDR (14).

El fago KZag1 demostró ser particularmente prometedor debido a su eficacia contra biofilms y su capacidad de supervivencia en condiciones ambientales extremas. Estos atributos lo posicionan como una herramienta viable para el tratamiento de infecciones resistentes, pero también plantean preguntas sobre su aplicabilidad en entornos con diversidad genética bacteriana. La capacidad de los fagos para adaptarse y evolucionar junto con sus hospedadores puede ser una ventaja, pero también podría contribuir a la aparición de nuevas formas de resistencia si no se manejan adecuadamente (15).

Otro hallazgo relevante es el aislamiento del fago PBKP05, cuyo perfil genómico confirmó la ausencia de genes de resistencia a antibióticos o virulencia, un requisito clave para su uso en terapias humanas. Sin embargo, a pesar de sus características favorables, persiste la necesidad de desarrollar regulaciones estandarizadas para garantizar la seguridad y eficacia de los tratamientos basados en fagos. La aplicación de herramientas genómicas avanzadas podría ayudar a acelerar este proceso y permitir la integración de fagos en protocolos terapéuticos (16).

La capacidad del fago vB_Kpn_IME260 para atacar cepas MDR con alta eficiencia destaca la importancia de diseñar cócteles de fagos dirigidos específicamente a estructuras bacterianas clave como el LPS y las cápsulas. Este enfoque podría minimizar el desarrollo de resistencia y maximizar la eficacia terapéutica. Sin embargo, la variabilidad en la estructura capsular de *K. pneumoniae* plantea desafíos significativos para la estandarización de tratamientos basados en fagos (17).

Finalmente, los avances en España, donde se aislaron fagos específicos para cepas capsulares tipo K22, demuestran que los fagos pueden ser herramientas eficaces para controlar la diversidad genómica de *K. pneumoniae*. Esto enfatiza la importancia de diseñar paneles de fagos diversificados que puedan aplicarse en múltiples entornos clínicos. Sin embargo, la implementación práctica de estos paneles requiere una coordinación estrecha entre investigadores, clínicos y reguladores para superar las barreras logísticas y éticas asociadas (18).

Los avances en el aislamiento y caracterización de nuevos bacteriófagos ofrecen oportunidades significativas para enfrentar la resistencia antimicrobiana. Sin embargo, persisten desafíos relacionados con la estandarización, regulación y comprensión de las interacciones complejas entre fagos y bacterias, que deberán abordarse antes de que estos tratamientos puedan implementarse ampliamente en la práctica clínica.

CONCLUSIONES

El aislamiento y caracterización de nuevos bacteriófagos ha demostrado ser una herramienta prometedora para combatir las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* multidrogoresistente (MDR), especialmente en contextos donde los antibióticos han perdido efectividad.

Los estudios analizados resaltan la capacidad de los fagos para actuar de manera específica contra cepas bacterianas, incluso en biofilms, y para adaptarse a condiciones ambientales diversas. Sin embargo, a pesar de estos

avances, persisten desafíos importantes, como la necesidad de estandarizar procedimientos de aislamiento y caracterización, evaluar exhaustivamente la seguridad y eficacia de los fagos en modelos clínicos, y desarrollar paneles terapéuticos diversificados que respondan a la alta variabilidad genómica de *K. pneumoniae*.

La integración de los fagos en terapias combinadas y su uso en cócteles diseñados estratégicamente, presentan un camino claro hacia el futuro, aunque requieren una estrecha colaboración entre científicos, clínicos y entes reguladores. En este contexto, la creación de biobancos de fagos y el desarrollo de herramientas genómicas avanzadas serán fundamentales para garantizar una respuesta eficaz y rápida frente a cepas emergentes.

En resumen, los fagos representan una alternativa viable y complementaria a las terapias tradicionales, pero su implementación clínica a gran escala depende de superar barreras científicas, logísticas y regulatorias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nawaz A, Khalid NA, Zafar S, Majid A, Shahzadi M, Saleem S, et al. Phage therapy as a revolutionary treatment for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: A narrative review. *The Microbe* - [Internet]. 2024 [citado 4 de noviembre de 2024];2(3):130. <https://doi.org/10.1016/j.microb.2023.100030>
2. Loaiza WM, Ruiz AKR, Patiño CCO, Vivas MC. Bacterial Resistance in Hospital-Acquired Infections Acquired in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *Acta Medica Hradec Kral Czech Republic* - [Internet]. 2023 [citado 4 de noviembre de 2024];66(1):1–10. <https://dx.doi.org/10.14712/18059694.2023.8>
3. Wagenlehner FME, Dittmar F. Re: Global Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance in 2019: A Systematic Analysis. *European Urology*- [Internet]. 2022 [citado 4 de noviembre de 2024];82(6):658. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.08.023>
4. Castanheira M, Deshpande LM, Mendes RE, Canton R, Sader HS, Jones RN. Variations in the Occurrence of Resistance Phenotypes and Carbapenemase Genes Among Enterobacteriaceae Isolates in 20 Years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Open Forum Infectious Diseases*- [Internet]. 2019 [citado 4 de noviembre de 2024];6(1):23–33. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy347>
5. Hitchcock NM, Devequi D, Nunes G, Shiach J, Valeria K, Hodel S, et al. Current Clinical Landscape and Global Potential of Bacteriophage Therapy.

Viruses - [Internet]. 2023 [citado 4 de noviembre de 2024];15(1020). <https://doi.org/10.3390/v15041020>

6. Di Pilato V, Pollini S, Miriagou V, Rossolini GM, D'Andrea MM. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the role of plasmids in emergence, dissemination, and evolution of a major clinical challenge. *Expert Review of Anti-infective Therapy* - [Internet]. 2024 [citado 11 de noviembre de 2024];22(1–3):25–43. <https://doi.org/10.1080/14787210.2024.2305854>

7. Li Y, Kumar S, Zhang L, Wu H. *Klebsiella pneumoniae* and Its Antibiotic Resistance: A Bibliometric Analysis. *BioMed Research International* - [Internet]. 2022 [citado 11 de noviembre de 2024]; 2 (2). <https://doi.org/10.1155/2022/1668789>

8. Wang M, Earley M, Chen L, Hanson BM, Yu Y, Liu Z, et al. Clinical outcomes and bacterial characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* complex among patients from different global regions (CRACKLE-2): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Infectious Diseases* - [Internet]. 2022 [citado 12 de noviembre de 2024];22(3):401–12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34767753/>

9. Yang J, Long H, Hu Y, Feng Y, McNally A, Zong Z. *Klebsiella oxytoca* Complex: Update on Taxonomy, Antimicrobial Resistance, and Virulence. *Clinical Microbiology Reviews* - [Internet]. 2022 [citado 11 de noviembre de 2024];35(1):1–39. <https://doi.org/10.1128/CMR.00006-21>

10. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The characteristics of virulence, biofilm and antibiotic resistance of *klebsiella pneumoniae*. *International Journal of Environmental Research and Public Health* - [Internet]. 2020 [citado 12 de noviembre de 2024];17(17):1–17. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176278>

11. Ballén V, Gabasa Y, Ratia C, Ortega R, Tejero M, Soto S. Antibiotic Resistance and Virulence Profiles of *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated From Different Clinical Sources. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* - [Internet]. 2021[citado 12 de noviembre de 2024];11(7):1–11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.738223>

12. Dong N, Yang X, Chan EWC, Zhang R, Chen S. *Klebsiella* species: Taxonomy, hypervirulence and multidrug resistance. *eBioMedicine* - [Internet]. 2022 [citado 11 de noviembre de 2024];79: 103998. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103998>

13. Shah MRA, Bukhari SMAUS, Redaina, Adnan M, Imran M, Jamal M. Isolation and characterization of lytic bacteriophage from wastewater to control clinical multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Kuwait Journal of Science* - [Internet]. 2023 [citado 9 de diciembre de 2024];50(4):681–9. <https://doi.org/10.1016/j.kjs.2023.01.012>
14. Sadeqi S, Michniewski S, Nikkhahi F, Jameson E, Marashi SMA. Isolation of new *Klebsiella pneumoniae* phage PSKP16. *Iranian Journal of Microbiology* - [Internet]. 2023 [citado 9 de diciembre de 2024];15(1):62–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37069906/>
15. Saqr E, Sadik MW, El-Didamony G, Askora A. Analysis of a new phage, KZag1, infecting biofilm of *Klebsiella pneumoniae*: genome sequence and characterization. *BMC Microbiology* - [Internet]. 2024 [citado 9 de diciembre de 2024];24(1):1–18. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03355-9>
16. Oh HK, Cha K, Hwang YJ, Cho J, Jo Y, Myung H. Complete genome sequence of a novel bacteriophage, PBKP05, infecting *Klebsiella pneumoniae*. *Archives of Virology* - [Internet]. 2019 [citado 9 de diciembre de 2024];164(3):5–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00705-018-04121-9>
17. Saha S, Malaker R, Saiful M, Sajib I, Rahman H, Ahmed ZB, et al. crossm Complete Genome Sequence of a Novel Coronavirus. *Microbiology Resource Announcements* - [Internet]. 2020 [citado 9 de diciembre de 2024];9(24):19–21. <https://doi.org/10.1128/mra.00568-20>
18. Domingo-Calap P, Beamud B, Vienne J, González-Candelas F, Sanjuán R. Isolation of four lytic phages infecting *Klebsiella pneumoniae* K22 clinical isolates from Spain. *International Journal of Molecular Sciences* - [Internet]. 2020 [citado 27 de diciembre de 2024];21(2). <https://doi.org/10.3390/ijms21020425>
19. Hesse S, Rajaure M, Wall E, Johnson J, Bliskovsky V, Gottesman S, et al. Phage resistance in multidrug-resistant *klebsiella pneumoniae* st258 evolves via diverse mutations that culminate in impaired adsorption. *MBio* - [Internet]. 2020 [citado 27 de diciembre de 2024];11(1):1–14. <https://doi.org/10.1128/mbio.02530-19>
20. Gholizadeh O, Ghaleh HEG, Tat M, Ranjbar R, Dorostkar R. The potential use of bacteriophages as antibacterial agents against *Klebsiella pneumoniae*. *Virology Journal* - [Internet]. 2024 [citado 27 de diciembre de 2024];21(1). <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02450-7>

21. Liang Z, Shi YL, Peng Y, Xu C, Zhang C, Chen Y, et al. BL02, a phage against carbapenem- and polymyxin-B resistant *Klebsiella pneumoniae*, isolated from sewage: A preclinical study. *Virus Research* - [Internet]. 2023 [citado 27 de diciembre de 2024];331(4):199-126. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2023.199126>
22. Bao J, Wu N, Zeng Y, Chen L, Li L, Yang L, et al. Non-active antibiotic and bacteriophage synergism to successfully treat recurrent urinary tract infection caused by extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Emerging Microbes & Infections* - [Internet]. 2020 [citado 27 de diciembre de 2024];9(1):771–4. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1747950>
23. Li H, Gan D, Wang M, Deng H, Yang QE, Li H, et al. synergy against pathogenic *Klebsiella pneumoniae*. *ASM Journals mSystems* - [Internet]. 2024 [citado 27 de diciembre de 2024];9(9):1–14. <https://doi.org/10.1128/msystems.00607-24>
24. Ponsecchi G, Olimpieri T, Poerio N, Antonelli A, Coppi M, Di Lallo G, et al. Characterization of four novel bacteriophages targeting multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* strains of sequence type 147 and 307. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* - [Internet]. 2024 [citado 16 de enero de 2025];14(5):1–12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1473668>
25. Bai R, Guo J. Interactions and Implications of *Klebsiella pneumoniae* with Human Immune Responses and Metabolic Pathways: A Comprehensive Review. *Infection and Drug Resistance* - [Internet]. 2024 [citado 16 de enero de 2025];17(2):449–62. <https://doi.org/10.2147/IDR.S451013>
26. Weber-Dąbrowska B, Żaczek M, Łobocka M, Łusiak-Szelachowska M, Owczarek B, Orwat F, et al. Characteristics of Environmental *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* Bacteriophages and Their Therapeutic Applications. *Pharmaceutics* - [Internet]. 2023 [citado 16 de enero de 2025];15(2). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020434>