VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

Bacteriófagos y nanopartículas más allá de la era post antibióticos

Bacteriophages and nanoparticles beyond the post-antibiotic era

José Luis Mondragón Valencia[1], Seany Monserrat Cornejo Quevedo[2], Daniela de Jesús Ramírez Urquiza[1], Cruz Eugenia Martínez Palacios[3], Ruth Reyes Cortés[3]
[1] Licenciatura en Biología Experimental.
[2] Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo,
[3] Departamento de Biología. División de Ciencias Naturales y Exactas. Campus Guanajuato.
reyes.ruth@ugto.mx

Resumen

La resistencia antimicrobiana (RAM) representa una de las amenazas más críticas para la salud pública a nivel mundial. Esto se debe principalmente al uso indiscriminado de los antibióticos, que ha acelerado la selección de bacterias resistentes a la acción de los antibióticos. Las bacterias emplean diversos mecanismos; sin embargo, es de gran relevancia el establecimiento de biopelículas para evadir el efecto de estos fármacos. Entre los microorganismos que representan un desafío apremiante destaca el grupo ESKAPE, catalogado así por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como de prioridad crítica para el estudio de nuevas alternativas de tratamiento. Ante esta situación, la ciencia, de la mano de la naturaleza y la biotecnología, estudia estrategias innovadoras. En este artículo se abordan 2 estrategias, el uso de bacteriófagos (virus especializados en infectar bacterias) y la implementación de nanopartículas. Ambas estrategias presentan mecanismos de acción capaces de penetrar las fortalezas biológicas —biopelículas— y con ello analizar opciones ante la problemática de la multirresistencia.

Palabras clave: Resistencia antimicrobiana, biopelículas, bacteriófagos, nanopartículas, nanotecnología.

Introducción: La crisis de la RAM y las biopelículas como verdaderas fortalezas

Durante el último siglo, el descubrimiento de los antibióticos transformó la medicina moderna, al convertir las infecciones en padecimientos tratables (Zaffiri, L et al., 2012). Sin embargo, la automedicación, terapias inconclusas y el consumo desmedido de fármacos por la industria ganadera, entre otros, han ejercido una presión selectiva tal que ha impulsado el surgimiento de la resistencia antimicrobiana (RAM) (Davies J, et al., 2010; Murray C, et al., 2022)

En este contexto, las bacterias comparten la información genética (por transferencia horizontal) de esta resistencia no solo entre las bacterias de la misma especie, sino también entre aquellas filogenéticamente distantes a ritmos alarmantes. Esto es lo que se conoce con el término “superbacterias”, microorganismos resistentes a múltiples familias de antibióticos al mismo tiempo (Sakalauskene, G.V, et al., 2025).

Además, los microorganismos se organizan, comunican y aglomeran para formar las biopelículas, comunidades microbianas envueltas en una matriz de exopolisacáridos, proteínas y ácidos nucleicos principalmente (Navarrete Ospina, J, et al., 2021). Unas verdaderas fortalezas biológicas. Esta matriz actúa como un escudo físico y químico que frena la penetración de los antibióticos, los cuales no siempre logran atravesar esta estructura para ejercer su acción o si logran atravesarla, solo llega una concentración reducida que resulta ineficiente para eliminar a las bacterias que se encuentran en el centro de las biopelículas. Además de resistir la acción de los antibióticos, estas fortalezas esconden a los microorganismos de las defensas del paciente, evitando la respuesta inmune para defenderse (Navarrete Ospina, J, et al., 2021).

En respuesta a este panorama, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2024 emitió una lista actualizada de patógenos prioritarios englobados en el grupo ESKAPE. Este grupo está conformado por

microorganismos caracterizados por ser agentes causales de infecciones graves, sobre todo en el ámbito hospitalario, y de infecciones recurrentes de difícil tratamiento.

***E**nterococcus faecium* (resistente a vancomicina): es un habitante común del intestino, pero en pacientes con defensas bajas causa infecciones graves en vías urinarias, abdominales y endocarditis (inflamación de las válvulas del corazón).

***S**taphylococcus aureus* (resistente a la meticilina, conocido como MRSA): es una bacteria común en hospitales; causa desde infecciones en la piel (abscesos y llagas) hasta neumonías graves, sepsis e infecciones en heridas quirúrgicas y septicemia (cuando la bacteria invade la sangre y se distribuye a todo el cuerpo).

***K**lebsiella pneumoniae* (resistente a carbapenémicos y betalactámicos): Ataca principalmente los pulmones, provocando neumonías severas e infecciones en heridas quirúrgicas o vías urinarias en pacientes con sondas. Afecta sobre todo a neonatos y adultos mayores.

***A**cinetobacter baumannii* (resistente a carbapenémicos): es una bacteria sumamente resistente que vive en las superficies de los hospitales (ventiladores mecánicos, ropa de cama, entre otros). Produce infecciones respiratorias severas en pacientes de terapia intensiva y meningitis si logra entrar al sistema nervioso.

***P**seudomonas aeruginosa* (resistente a carbapenémicos): Es un importante patógeno oportunista en personas que ocasiona infecciones severas en la superficie de quemaduras graves o fibrosis quística. También produce infecciones urinarias, infecciones en los ojos que se caracterizan por una coloración verdosa con pus en las heridas infectadas.

***E**nterobacter spp*. (multirresistente) Este género incluye varias especies que colonizan el sistema digestivo, infecciones urinarias complejas y septicemia, sobre todo en neonatos y en el área ginecológica (Sakalauskienė, G. V., et al., 2025).

Capítulo 1. El plan A de la naturaleza: Bacteriófagos

Frente a esta alarmante situación y debido a la acelerada pérdida de la eficiencia de las moléculas químicas que representan los antibióticos convencionales, la naturaleza ofrece una solución: los bacteriófagos o fagos. Los fagos son virus, unas entidades biológicas pequeñísimas que parasitan de manera exclusiva y específica a las bacterias. Están formadas por un genoma de DNA o RNA cubierto por una envoltura proteica denominada cápside, que puede o no estar acoplada a estructuras especializadas como una cauda o cola y fibras o espículas en una placa basal (Kim, M. K. et al., 2025).

La forma en la que infectan a las bacterias es a través de sus dos ciclos biológicos.

1. El ciclo lisogénico: el genoma viral se integra en el genoma de la bacteria (en este estado, a la bacteria se le denomina lisógena y al virus, profago) y se transfiere a las células hijas al mismo tiempo que la bacteria se divide. El genoma permanece en estado latente hasta que un estímulo de estrés active el ciclo lítico.

2. El ciclo lítico: es característico de fagos llamados virulentos, se identifican por la formación de placas o halos claros en un tapiz bacteriano (Figura 1). Después de inyectar su material genético dentro de la bacteria, se apoderan de su maquinaria de replicación para producir y generar múltiples copias de si mismos, culminando la infección en la ruptura o lisis celular para liberar a fagos producidos. Este efecto de destrucción bacteriana es por lo que, a los fagos virulentos se les considera como candidatos idóneos para su estudio como terapia alternativa (Hatfull, G. F., et al., 2022).

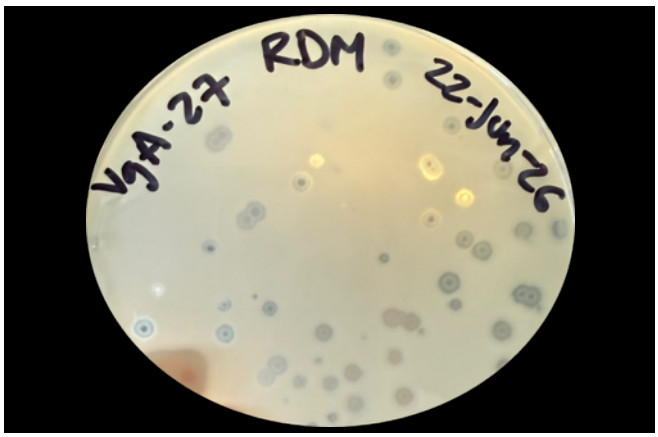

Figura 1. Placas líticas de fagos ambientales de Escherichia coli uropatogena..verano de la ciencia 2026

A diferencia de los antibióticos tradicionales, los fagos poseen mecanismos particulares por los que se pueden considerar eficientes sobre todo contra las “superbacterias”

1. **Auto dosis:** A medida que infectan y lisan a las bacterias, generan nuevos fagos localmente, lo que incrementa la dosis terapéutica en el sitio de infección.
2. **Infecta a células metabólicamente inactivas:** Tienen la capacidad de infectar y lisar aun cuando las bacterias no se estén dividiendo activamente.
3. **Lisis:** Mediante el complejo proteico holina-endolisina-espanina, forman poros en la membrana interna degradando la envoltura celular que produce un colapso mortal.
4. **Enzimas virales:** muchos fagos presentan como parte de sus componentes estructurales enzimas (como hidrolasas y liasas) que descomponen químicamente la matriz de exopolisacáridos de las capsulas y las biopelículas, liberando a las bacterias de la estructura, permitiendo que regresen a su estado planctónico (libre e individual) y de esta manera estar más accesible a la acción de los antimicrobianos.

Uno de los principales impactos en el uso de fagos radica precisamente en esta evolución que les ha permitido a algunos fagos portar enzimas de degradación de azucares (Topka B. et al., 2021).

Capítulo 2. El plan B de la tecnología: nanopartículas

Como alternativa a los agentes biológicos, la nanotecnología introduce materiales diseñados a escalas inferiores a los 100 nanómetros, cuyas propiedades fisicoquímicas y elevada relación superficie-volumen incrementan sustancialmente su reactividad y les confieren características especiales que han permitido su aplicación en áreas biomédicas, farmacéuticas (Marquez D., et al., 2021) e inclusive ambientales (Juárez Ramírez, I. 2009).

En cuanto a su síntesis y caracterización, los nanocompuestos pueden producirse mediante dos estrategias: el enfoque *top-down* consiste en la fragmentación de materiales de gran tamaño hasta alcanzar las dimensiones nanométricas; mientras que el bottom-up se basa en el ensamblaje atómico/molecular para formar las nanoestructuras. El enfoque *bottom-up*, ha cobrado relevancia en los últimos años ya que destaca la síntesis verde. El conocimiento ancestral de nuestra amplia y enriquecida arbolaria mexicana nos permite utilizar una vía sustentable a partir de plantas. Los extractos vegetales contienen compuestos (como flavonoides, polifenoles, terpenoides y múltiples componentes) capaces de reducir iones metálicos y estabilizar las nanopartículas formadas (Ahmad, S., et al., 2024).

Una vez sintetizados por cualquier vía, existen parámetros que son analizados cuidadosamente, como el tamaño, la forma y la carga superficial (potencial zeta), características que determinan la estabilidad coloidal del nanocompuesto y su interacción con las membranas de los patógenos (Marquez D., et al., 2021).

Es posible la producción de nanopartículas metálicas (como las de plata o cobre, entre las más comunes) y no metálicas (liposomas, dendrímeros), ambas con capacidad de ejercer una acción sobre diversos patógenos (Girma, A., et al., 2024). Algunos de los mecanismos de acción identificados son:

1. **Disrupción de membranas**: esto es una interacción electrostática con la pared celular desestabilizándola y causando lisis debido a la permeabilidad celular.
2. **Estrés oxidativo**: genera especies reactivas de oxígeno que oxidan lípidos, proteínas y dañan el material genético.
3. **Daño metabólico**: en el caso de las nanopartículas metálicas, los iones pueden interferir con enzimas y procesos metabólicos esenciales, como la replicación del DNA y/o la síntesis proteica.
4. **Penetración de biopelículas e inhibición del *quorum sensing*:** debido a su tamaño nanométrico, las nanopartículas son capaces de atravesar la matriz extracelular e inhibir la comunicación química entre los microorganismos (*quorum sensing*) que conforman la biopelícula para no permitir la maduración de la estructura y desestabilizar su arquitectura (Girma, A., 2024).

La combinación de estos mecanismos reduce la probabilidad de resistencia bacteriana en comparación con el tratamiento farmacológico convencional. Además, las nanopartículas han demostrado su eficiencia frente a las biopelículas bacterianas. Debido a su pequeño tamaño y elevada capacidad de interacción celular, pueden atravesar barreras biológicas.

***Tabla 1**. Ventajas y retos de fagos y nanopartículas*

Característica	Plan A de la naturaleza Bacteriófagos	Plan B de la tecnología Nanopartículas
Origen/Naturaleza	Biológica	Fisicoquímica (metálica/polimérica)
Especificidad	Muy alta (no daña la microbiota)	Amplio espectro
Efecto sobre biopelículas	Degradan la matriz a través de sus proteínas estructurales (depolimerasas)	Penetran físicamente la barrera e inhiben su comunicación y estructura
Riesgo de resistencia	Baja (coevolución virus-bacteria)	Mínima (por múltiples mecanismos simultáneamente)
Retos principales	Neutralización por el sistema inmune y la especificidad	Citotoxicidad, aunque dosis-dependiente y bioacumulación.

Retos y conclusiones

A pesar del enorme potencial terapéutico (Tabla 1) tanto las nanopartículas como los fagos requieren de un desarrollo clínico que exige una evaluación rigurosa de su farmacocinética y de su bioseguridad. Ya que por ejemplo, el tamaño y reactividad de ciertos materiales metálicos pueden inducir citotoxicidad en las células sanas del hospedero o provocar bioacumulación en órganos como hígado, riñón y pulmón. Por ello la investigación actual se centra en la optimización de dosis y en el diseño de nanoestructuras biocompatibles mediante la biosíntesis verde. Asimismo, es muy importante considerar la farmacocinética de las nanopartículas, es decir, los procesos de absorción, distribución metabolismo y eliminación dentro del organismo.

En conclusión, la crisis de la era post antibióticos que está generando superbacterias resistentes requiere de un cambio de paradigma, es decir, se requiere buscar más allá del modelo tradicional de los antibióticos hacia la integración de los planes A y B aquí presentados, incluso de una acción combinada entre ambas estrategias. Esta combinación ofrecería mayor potencial y representaría una estrategia innovadora y de frontera, muy prometedora para combatir las fortalezas bacterianas y contar con una opción frente a las cepas multirresistentes, con la finalidad de mantener nuestra salud en el futuro.

Bibliografía

Ali, S., Esa, M., Khan, A., & Yan, H. (2024). Recent advancements and unexplored biomedical applications of green synthesized Ag and Au nanoparticles: A review. International Journal of Nanomedicine, 19, 3187–3215. https://doi.org/10.2147/IJN.S453775

Girma, A., Abera, B., Mekuye, B., & Mebratie, G. (2024). Antibacterial activity and mechanisms of action of inorganic nanoparticles against foodborne bacterial pathogens: A systematic review. IET Nanobiotechnology, 2024, Artículo 5417924. https://doi.org/10.1049/2024/5417924

Hatfull, G. F., Dedrick, R. M., & Schooley, R. T. (2022). Phage therapy for antibiotic-resistant bacterial infections. Annual Review of Medicine, 73, 197–211. https://doi.org/10.1146/annurev-med-080219-122208

Juárez Ramírez, I. (2009). Nanopartículas semiconductoras: Una alternativa para la degradación de contaminantes orgánicos presentes en agua residual y la generación de energía de manera sustentable. Universidad Autónoma de Nuevo León. https://elibro.net/es/lc/ugto/titulos/19588

Kim, M. K., Suh, G. A., Cullen, G. D., Perez Rodriguez, S., Dharmaraj, T., Chang, T. H. W., Li, Z., Chen, Q., Green, S. I., Lavigne, R., Pirnay, J. P., Bollyky, P. L., & Sacher, J. C. (2025). Bacteriophage therapy for multidrug-resistant infections: Current technologies and therapeutic approaches. Journal of Clinical Investigation, 135(5), Artículo e187996. https://doi.org/10.1172/JCI187996

Márquez Durán, E., Hernández Moreno, D., & Prado Míguez Santiyán, M. (2021). Las nanopartículas y sus aplicaciones biomédicas (1.ª ed.). Servicio de Publicaciones de la Universidad de Extremadura. https://elibro.net/es/lc/ugto/titulos/270569

Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S. C., Browne, A. J., Chipeta, M. G., Fell, F., Hackett, S., Haines-Woodhouse, G., Hamadani, B. H. K., Kumaran, E. A. P., McManigal, B., … Naghavi, M. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. The Lancet, 399(10325), 629–655. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0

Navarrete Ospina, J., Pinilla Bermúdez, G., & Muñoz Molina, L. C. (2021). Formación de biopelícula como mecanismo de persistencia y resistencia bacteriana. Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. https://elibro.net/es/lc/ugto/titulos/283921

Sakalauskienė, G. V., Malcienė, L., Stankevičius, E., & Radzevičienė, A. (2025). Unseen enemy: Mechanisms of multidrug antimicrobial resistance in Gram-negative ESKAPE pathogens. Antibiotics, 14(1), Artículo 63. https://doi.org/10.3390/antibiotics14010063

Topka Bielecka, G., Dydecka, A., Necel, A., Bloch, S., Nejman-Faleńczyk, B., Węgrzyn, G., & Węgrzyn, A. (2021). Bacteriophage-derived depolymerases against bacterial biofilm. Antibiotics, 10(2), Artículo 175. https://doi.org/10.3390/antibiotics10020175

World Health Organization. (2024). WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Organización Mundial de la Salud. https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461