Sinergismo fago-antimicrobiano en *Pseudomonas aeruginosa*.

Phage-antibiotic synergism: a possible approach to combating *Pseudomonas aeruginosa*.

Knezevic P, Curcin S, Aleksic V, Petrusic M, Vlaski L. *Res Microbiol* 2013; 164: 55-60.

Introducción: *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno altamente resistente a los antimicrobianos. Actualmente existe un escaso número de nuevos agentes anti-*Pseudomonas*. Por este motivo es necesario considerar nuevas alternativas de tratamiento, como la terapia con bacteriófagos. Existen pocos estudios que determinen la eficacia de la combinación fago-antimicrobiano.

Objetivo: Determinar la eficacia de la combinación fago-antimicrobiano específicos de *P. aeruginosa*.

Metodología: Aislamiento y caracterización de fagos (σ -1, 001A y δ) desde tres cepas de *P. aeruginosa*. Se determinó el efecto sinérgico de concentraciones subinhibitorias de ceftriaxona, gentamicina, ciprofloxacina y polimixina B, asociadas a dichos fagos. La relación de la filamentación celular con sinergia, fue determinada midiendo el largo bacteriano.

Resultados: Se observó sinergia cuando se probó en la cepa *P. aeruginosa* ATCC 9027 la combinación fago (σ -1) más la concentración subinhibitoria de ceftriaxona (conteo bacteriano se redujo 2,6 log en comparación con el agente solo más activo). No hubo sinergia con las combinaciones fago-concentración subinhibitoria de gentamicina, ciprofloxacina y polimixina B.

No se observó una diferencia significativa entre el largo bacteriano de cepas incubadas en caldo LB y las incubadas en presencia de una concentración subinhibitoria de los antimicrobianos en estudio. La presencia o ausencia de los fagos en la incubación no tuvo efecto en la filamentación bacteriana ($p > 0,05$).

Discusión: Actualmente las diferentes aplicaciones de terapias con fagos en humanos no han sido aprobadas. La sinergia entre fagos y antimicrobianos (terapia dual fago-antimicrobiano), es establecida tempranamente por otros autores; sin embargo, ha sido pobremente discutida y, aún se desconoce el mecanismo por el cual existe sinergia entre antimicrobianos y fagos liberados por lisis celular (σ -1, 001A y δ).

En este estudio se observa sólo una combinación

fago-antimicrobiano sinérgica (σ -1/ más concentración subinhibitoria de ceftriaxona), la cual llama la atención, debido a que frecuentemente las cepas de *P. aeruginosa* poseen o adquieren resistencia a este antimicrobiano. Esta observación, enfatiza la importancia de la sinergia, ya que con solo una concentración subinhibitoria de ceftriaxona combinada con el bacteriófago específico, se logra incrementar la susceptibilidad de *P. aeruginosa* a dicho agente antimicrobiano.

Cabe destacar que no hubo sinergia con las otras combinaciones fagos- antimicrobianos estudiadas. Las razones por las cuales existe ausencia de sinergia con el correspondiente sistema fago-hospedero aun no están claras. Factores como la razón fago/bacteria, tipo de antimicrobiano utilizado y las condiciones ambientales (pH, temperatura) podrían estar afectando los resultados obtenidos. Estudios recientes muestran que la administración de un antimicrobiano seguido de fagos (más que el uso simultáneo) puede favorecer la terapia.

El sinergismo fago-antimicrobiano ofrece una oportunidad para desarrollar estrategias de tratamiento contra infecciones causadas por microorganismos multiresistentes, reduciendo el número de bacterias *in vivo* a niveles en los cuales el sistema inmune es capaz de enfrentarse exitosamente. Sin embargo, para lograr una terapia fago-antimicrobiana efectiva en humanos, se requieren nuevos estudios que nos permitan dar a conocer en mayor profundidad los complejos factores y mecanismos involucrados en la sinergia fago-antimicrobiano.

TM Lina María Rivas

Programa de Magister en Microbiología,
Universidad de Chile

Margareta Mühlhauser
Hospital DIPRECA

Correspondencia a:

margareta.mup@gmail.com