

Patología

LA FAGOTERAPIA EN CUNICULTURA. ¿UNA POSIBLE ARMA FRENTE A *Staphylococcus aureus*?

Are the phages a therapeutic alternative to the use of the present antimicrobials against *Staphylococcus aureus*?

Selva, L.;¹ Viana, D.;¹ Penadés, J.R.² y Corpa. J.M.¹

¹Departamento de Atención Sanitaria, Salud Pública y Sanidad Animal (Histología y Anatomía Patológica), Universidad Cardenal Herrera-CEU, 46113 Moncada, Valencia; ²Centro de Investigación y Tecnología Animal. Instituto Valenciano de Investigaciones Agrarias (IVIA), Apdo 187. Polígono La Esperanza, 100. 12400 Segorbe. Castellón. Spain. Moncada, Valencia.

Correspondencia: Juan Manuel Corpa Arenas. jmcorpa@uch.ceu.es

RESUMEN

Staphylococcus aureus es el estafilococo más importante en la patología cunícola, ya que se encuentra instaurado en la mayoría de explotaciones industriales originando una medicación, en ocasiones excesiva, que da lugar a multitud de resistencias en los animales.

La aparición de resistencias bacterianas al empleo de antibióticos ha hecho que, desde hace unos años, se piense de nuevo en los virus bacteriófagos como una alternativa terapéutica al empleo de los antimicrobianos actuales.

ABSTRACT

Staphylococcus aureus is a major pathogen responsible for staphylococcal infections in rabbits. *S. aureus* is isolated in most of industrial farms originating a medication, sometimes excessive, that gives rise to multitude of antibiotic resistance in the animals.

The appearance of these resistance to the antibiotics has done that, for years, has again been thinking about the phages as a therapeutic alternative to the use of the present antimicrobials.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; rabbit; bacteriophages.

INTRODUCCIÓN

Los sistemas tradicionales de ganadería en España han sido sustituidos por sistemas intensivos que se caracterizan por la presencia de altas densidades animales, hecho que facilita la diseminación de agentes infecciosos en la granja (Hermans et al., 2003).

La pasteurelisis y la estafilococia son las enfermedades infecciosas, no digestivas, más frecuentes en explotaciones cunícolas (Flatt, 1974; Vörös, 1980; Peeters, 1995; Coudert et al, 1999). Ambas producen lesiones de tipo purulento, en diferentes localizaciones como tejido subcutáneo, glándula mamaria, útero, etc, que son causa de desvieje y mortalidad en las conejas adultas. Un estudio realizado por nuestro grupo de investigación demuestra como *S. aureus* es el principal agente etiológico de mamitis, abscesos subcutáneos y pododermatitis, principales causas de eliminación de hembras reproductoras en las explotaciones cunícolas, mientras que *Pasteurella* se aisló principalmente en casos de neumonía e infecciones uterinas. (Tabla 1) (Segura et al., en prensa).

■ ANTECEDENTES

En un estudio colateral sobre el nivel de resistencia bacteriana de *S. aureus*, se evaluó su sensibilidad frente a diferentes antibióticos (Eritromicina, Espiramicina, Sulfadiacina, Doxiciclina, Penicilina G, Amoxicilina, Tetraciclina, Gentamicina, Sulfametoxazol trimetoprim y Neomicina). Se recogieron un total de 87 aislados, pertenecientes a 67 animales con problemas de estafilococia (mamitis, pododermatitis, abscesos,...), en 28 granjas cunícolas de España, concretamente 27 granjas de la Comunidad Valenciana y 1 de la provincia de Cuenca. Además de 19 cepas de *S. aureus* remitidas de explotaciones cunícolas belgas. (Tablas 2 y 3).

Las cepas de *S. aureus* aisladas mostraron mayores resistencias frente a Sulfadiacina, Tetraciclina, Doxiciclina, Eritromicina, Espiramicina y Penicilina G; mientras que no apareció ninguna cepa resistente a Gentamicina, Neomicina, Amoxicilina y Sulfametoxazol Trimetoprim.

El porcentaje de cepas resistentes observadas se contraponen con los resultados presentados por Vancraeynest et al. (2004). Estos autores destacaron un bajo nivel de resistencia a los antibióticos en las cepas estudiadas. Esta disparidad de resultados puede deberse a que Vancraeynest y cols. centraron su estudio en cepas de *S. aureus* remitidas principalmente de Bélgica y nuestro equipo trabajó con aislados procedentes en su mayoría de la Comunidad Valenciana, donde el protocolo y las pautas de tratamiento farmacológico podrían ser diferentes. No descartando tampoco la presencia de animales portadores y la supervivencia de la bacteria en el ambiente, como indican Vancraeynest et al. (2004).

De cualquier forma, nuestros datos demuestran la inquietante aparición de mayores resistencias frente a algunos de los antibióticos actualmente utilizados y confirma los fallos del empleo de los mismos en la lucha frente a *S. aureus*. Aunque todavía la situación no llega a ser dramática, es necesario un empleo racional de estos fármacos y se hace necesaria la búsqueda de alternativas terapéuticas frente a *S. aureus*, como podría ser la fagoterapia.

■ ¿QUÉ ES LA FAGOTERAPIA?

La fagoterapia es el empleo de virus bacteriófagos para el tratamiento y curación de las enfermedades. Se conoce como bacteriófagos o fagos a los virus que infectan a las bacterias. Estos virus son capaces de introducirse en su interior y multiplicar su ADN o ARN, para producir nueva descendencia fágica que finaliza con la destrucción de la bacteria.

Los virus bacteriófagos fueron descubiertos hace casi un siglo y desde un principio se vislumbraron como instrumentos para combatir las enfermedades infecciosas. Sin embargo, pronto quedaron relegados por el descubrimiento de la penicilina y su utilización de forma generalizada. El preocupante y creciente desarrollo de resistencias bacterianas a los antibióticos ha hecho que, desde hace unos años, se piense de nuevo en los fagos como una alternativa terapéutica.

■ HISTORIA

Félix d'Herelle fue la primera persona que descubrió el papel de los bacteriófagos como agentes antimicrobianos. D'Herelle utilizó los fagos para tratar la disentería en un niño de 12 años, observando que los síntomas de la enfermedad desaparecían después de una única inyección de fagos. No obstante el éxito que acompañó al uso terapéutico de la penicilina desde 1942, relegó el estudio de los fagos con fines clínicos a un olvido casi total.

Pese a esto, la terapia fágica ha continuado empleándose en algunos países de la Europa de Este como Polonia. Varios investigadores polacos del Instituto Hirszfeld, fundado en 1953, han proporcionado datos convincentes sobre el tratamiento de 550 casos de infecciones bacterianas supurativas (enfisemas, peritonitis, osteomielitis y otras) en humanos. Se trataba en su mayor parte de casos crónicos y estaban implicadas bacterias resistentes a casi todo el arsenal de antibióticos disponible. Entre estos microorganismos se encuentra *S. aureus*. Se han documentado curaciones en un 90% de los casos, cesando la supuración y cerrándose heridas y fistulas. Los fagos se administraron vía oral previo tratamiento de los pacientes con antiácidos, para así proteger a los fagos de la acidez gástrica, comprobando posteriormente su llegada al torrente sanguíneo.

Recientemente se ha demostrado que el uso de una inyección de 3×10^8 uff administrada 45 minutos después de que los ratones fueran inoculados con cepas patógenas de *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina, permitió la curación del 100% de los animales inoculados. También se pudo comprobar que la curación sólo se producía cuando se usaron aquellas cepas de fago capaces de infectar *in vitro* a la cepa usada en los ratones.

Recientemente Wills et al. (2005) han demostrado la eficacia del uso de bacteriófagos en un modelo experimental en conejos. Estos autores inyectaron subcutáneamente 2×10^9 uff con objeto de prevenir la formación de abscesos cuando introducían simultáneamente *S. aureus* (8×10^7 ufc). No obstante, la fagoterapia también presenta inconvenientes, como el posible desarrollo de resistencias a fagos, la inactivación de las partículas fágicas a su paso por el bazo o incluso la posibilidad de recombinación y transducción de genes de virulencia entre cepas de estafilococos. Por lo tanto, es necesario estudios más profundos sobre el empleo terapéutico de los fagos para que se pueda proponer un uso más generalizado y seguro.

■ CONCLUSIONES

¿Es la fagoterapia una posible arma frente a *S. aureus*?

Está claro que nos encontramos ante una terapia prometedora que, usada junto con los antibióticos, puede proporcionar un medio muy eficaz para combatir el preocupante problema de las resistencias bacterianas. Podría ser, por lo tanto, una alternativa al uso generalizado de antibióticos en las granjas cunícolas industriales, frente a los graves problemas actuales de estafilococias. No obstante, no deja de presentar inconvenientes técnicos, ya indicados anteriormente; así como sanitarios, ya que estaríamos introduciendo, dentro de las granjas, un agente biológico.

Nuestro grupo, a este respecto, se encuentra trabajando actualmente en la búsqueda *in vitro* de un fago de conejo capaz de infectar cepas de *S. aureus* aisladas de lesiones naturales (mamitis, abscesos,...). No obstante los resultados, aunque esperanzadores, son actualmente preliminares.

■ AGRADECIMIENTOS

Este trabajo está siendo subvencionado por sendos proyectos de investigación (GV05/202) de la Generalitat Valenciana (Consellería de Empresa, Universidad y Ciencia) y PRUCH05/09 de la Universidad Cardenal Herrera-CEU.

BIBLIOGRAFÍA

- FLATT R.E. 1974. Bacterial diseases. En: *The biology of the laboratory rabbit*. Weisbroth, SH; Flatt, RE & Krauss, AK (eds), Academic Press, Nueva York, NY, EE UU; 193-236.
- HERMANS K., DEVRIESE L.A., HAESBROUCK F. 2003. Rabbits staphylococcosis: difficult solutions for serious problems. *Veterinary Microbiology* 91: 57-64.
- SEGURA P., MARTÍNEZ J., PERIS B., SELVA L., VIANA D., PENADÉS J., CORPA J.M. 2006. Staphylococcal infections are the main pathological culling causes of rabbit does in two industrial farms. *Veterinary Record*. (Accepted).
- VANCRAEYNST D., HERMANS K., MARTEL A., VANECHOUTTE M., DEVRIESE L.A., HAESBROUCK F. 2004. Antimicrobial resistance and resistance genes in *Staphylococcus aureus* strains from rabbits. *Veterinary Microbiology* 101: 245-251.
- WILLS Q., KERRIGAN C., SOOTHILL S. 2005. Experimental Bacteriophage protection against *Staphylococcus aureus* Abscesses in a Rabbit Model. *Antimicrobial Agents and chemotherapy* 49: 1220-1221.

Tabla 1. Resultados microbiológicos obtenidos de diferentes lesiones patológicas asiladas en dos granjas cunícolas industriales.

	Mamitis	Abscesos	Metritis/ Piometris	Neumonía	Mal de patas	Otitis externa	Total
STH	133	46	4	2	14	2	201
PAS	26	13	32	9	1	0	81
STH+ PAS	4	4	2	1	2	0	13
STH+ OTRO	6	1	1	1	3	1	13
OTROS	0	1	2	0	0	0	3
NO CREC	13	0	3	0	0	0	16
TOTAL	182	65	44	13	20	3	327

* Sth: *S. aureus*; Pas: *Pasteurella*; No crec.: No crecimiento.

Tabla 2. Antibiograma realizado a 87 cepas de *S. aureus* aisladas en 28 granjas cunícolas españolas y 19 cepas de *S. aureus* de explotaciones cunícolas belgas. Se muestran las cepas resistentes y con sensibilidades intermedia, además de las sensibles.

Antibiótico	2001 - 2003		2005 - 2006		Cepas belgas	
	Resistente	Sensible	Resistente	Sensible	Resistente	Sensible
ERI/SPC*	2	35	22	28	0	19
GENTAMICINA	0	37	0	50	0	19
NEOMICINA	0	37	0	50	0	19
PENICILINA G	9	28	4	46	3	16
TETRACICLINA	14	23	15	35	2	17
AMOXICILINA	0	37	0	50	0	19
SULFADIACINA	35	2	46	4	19	0
DOXICILINA	13	24	13	37	2	17
SXT	0	37	0	50	0	19
Total aislados	37		50		19	

* ERI/SPC: Eritromicina/Espiramicina; SXT: Sulfametoxazol Trimetroprim

Tabla 3. Porcentaje de resistencias

Antibiótico	2001 - 2003	2005 - 2006	Cepas belgas	Vancraeynest et al. 2004
ERITROMICINA	5,40%	44%	0	7%
PENICILINA G	24,32%	8%	15,78%	9%
TETRACICLINA	37,83%	30%	10,52%	20%
SULFADIACINA	94,59%	92%	100%	No estudiada
DOXICICLINA	35,13%	26%	0,52%	No estudiada

* ERI/SPC: Eritromicina/Espiramicina; SXT: Sulfametoxazol Trimetroprim