



## EDITORIAL

## Fagoterapia: la multirresistencia nos obliga a revisar el pasado



## Fagotherapy: Multi-drug resistance compel us to review the past

Horacio Angel Lopardo

Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Hospital de Pediatría «Prof. Dr. Juan P. Garrahan», Buenos Aires, República Argentina

El uso de los bacteriófagos como agentes terapéuticos comenzó hace más de 80 años. Félix d'Herelle empleó bacteriófagos para tratar eficazmente la disentería en un niño; otros investigadores recurrieron a suspensiones de fagos para tratar infecciones de piel producidas por *Staphylococcus* spp.<sup>5</sup>. Aunque esta práctica quedó relegada poco tiempo después debido al descubrimiento de los antibióticos, el uso terapéutico de los bacteriófagos continuó creciendo en Polonia, Unión Soviética y Georgia, dadas las dificultades de estos y algunos otros países del este europeo para acceder a los antibióticos. Sin embargo, dichas experiencias se volcaron en publicaciones escritas en sus respectivos idiomas y, por lo tanto, pasaron inadvertidas para la comunidad científica occidental.

En épocas más recientes, la aparición de bacterias sensibles a uno o 2 antibióticos solamente —a veces inapropiados por la localización de las infecciones—, así como los efectos adversos de aquellos, han determinado que se vuelva la vista a terapias que en el pasado fueron efectivas. El fenómeno de la multirresistencia podría llegar a generar millones de muertes al promediar este siglo. La fagoterapia es una de las alternativas que encabezan la lista de las posibles soluciones.

A principios de la década pasada se publicaron revisiones donde se detallaba el uso de bacteriófagos en el tratamiento de distintas infecciones causadas por agentes etiológicos diversos, como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aerugi-*

*nosa*, *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. y *Streptococcus* spp. En ellas se describían las vías de administración de estos agentes virales, la evolución de los pacientes y la farmacocinética de estas suspensiones de fagos<sup>4</sup>.

Entre los ejemplos más destacados y recientes de la utilización exitosa de la fagoterapia cabe citar el uso de bacteriófagos específicos en el control biológico de *E. coli* O157:H7 productora de colitis hemorrágica (en alimentos). También se ha estudiado el uso de fagos en el tratamiento de infecciones peritoneales y otitis externa, en la erradicación de *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística, en el tratamiento de infecciones urinarias y osteomielitis por *S. aureus* y en la descolonización intestinal para combatir las infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, entre otros<sup>2,3,5</sup>.

Los efectos favorables de la fagoterapia podrían exceder incluso su actividad antibacteriana. Hay datos sorprendentes acerca de la actividad *in vivo* de los fagos: el conocido bacteriófago T4 de *E. coli* podría inhibir la adsorción y la replicación de adenovirus en sus células blanco, y el fago Pf4 de *P. aeruginosa* habría sido capaz de inhibir el desarrollo de cepas de *Aspergillus* por secuestro de hierro<sup>2</sup>.

En varias publicaciones de 2016 se destacan los pros y los contras de la fagoterapia, con una mirada actualizada y rigurosa<sup>1-3</sup>. Se resumen a continuación algunas de las objeciones que a menudo se le hacen a la fagoterapia:

- 1) El desconocimiento de la biología de los bacteriófagos.
- 2) La falta de diseño de protocolos experimentales adecuados.

Correo electrónico: [hlopar25@gmail.com](mailto:hlopar25@gmail.com)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ram.2017.03.002>

0325-7541/© 2017 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

- 3) La utilización de cepas de bacteriófagos no estrictamente líticos.
- 4) La administración de suspensiones sin purificar, obtenidas únicamente mediante filtrado, ya que por el simple filtrado no se eliminan ciertos detritos celulares, como endotoxinas, exotoxinas, superantígenos, etc., de las paredes celulares bacterianas.
- 5) La ausencia de estudios de farmacocinética que determinen la velocidad de eliminación de las partículas del torrente sanguíneo. Los fagos tienen diferentes propiedades físicas y farmacológicas respecto de los antibióticos convencionales. Ellos pueden replicarse y, de hecho, esto origina un fenómeno farmacocinético y farmacodinámico muy complejo<sup>1</sup>.
- 6) El uso de fagos de espectro de infectividad muy estrecho puede obligar al uso de *cocktails* conformados por fagos con distinto espectro de infectividad, lo que complica su uso en la práctica clínica y la interpretación de los resultados. La presunta superioridad de estos *cocktails* de fagos sobre la monoterapia es un tema controvertido, al igual que sus efectos antiinflamatorios, la mayor sensibilidad a los antibióticos de las bacterias resistentes a los fagos y las vías de administración más adecuadas<sup>2</sup>.
- 7) Hay problemas de índole legal, fundamentalmente por la necesidad de ofrecer seguridad a los pacientes que van a ser tratados con fagos.
- 8) La producción de preparaciones de fagos a escala industrial puede ser engorrosa, costosa y puede generar problemas para su patentamiento.

Tomando el conjunto de experiencias previas en seres humanos y en animales de experimentación, los bacteriófagos parecerían ser inocuos. Estos han sido utilizados en concentraciones que van desde  $10^5$  hasta  $10^{11}$  unidades formadoras de placas por mililitro (ufp/ml), a través de diferentes vías de administración: aplicaciones tópicas, por vía oral (jarabes o píldoras) o mediante aerosoles. La experiencia en Rusia demostró su efectividad para el tratamiento de infecciones de heridas abiertas, así como de infecciones intestinales y urinarias. La práctica consistía en seleccionar fagos activos sobre los patógenos circulantes en

la región. Periódicamente, se reemplazaban en las preparaciones para adecuarlas a los nuevos patrones de resistencia<sup>3</sup>. Este método, a pesar de ser simple, rápido, barato y efectivo, lamentablemente no permite el estudio minucioso de los fagos administrados. Este hecho podría generar la incorporación de fagos atemperados o, incluso, fagos portadores de genes de virulencia o resistencia antibiótica.

Górski et al.<sup>2</sup> proponen la creación de estructuras públicas que funcionen como centros de referencia para la fagoterapia en cada región. También sugieren que los hospitales construyan bibliotecas de fagos propias, para poder efectuar las pruebas de sensibilidad con los patógenos aislados y dirigir así los tratamientos, del mismo modo en que hoy se realiza con los antibióticos.

Si bien se necesitan más estudios farmacológicos y toxicológicos para proponer a la fagoterapia como terapia antimicrobiana, se cree que la necesidad de generar alternativas a la multiresistencia podría acelerar su incorporación a la práctica médica a nivel global.

## Bibliografía

1. Cooper CJ, Mirzaei MK, Nilsson AS. Adapting drug approval pathways for bacteriophage-based therapeutics. *Front Microbiol.* 2016;7:1209.
2. Górski A, Miedzybrodzki R, Weber-Dabrowska B, Fortuna W, Letkiewicz S, Rogóz P, Jonczyk-Matysiak E, Dabrowska K, Majewska J, Borysowski J. Phage therapy: Combating infections with potential for evolving from merely a treatment for complications to targeting diseases. *Front Microbiol.* 2016;7:1515.
3. Krylov V, Shaburova O, Pleteneva E, Bourkaltseva M, Krylov S, Kaplan A, Chesnokova E, Kulakov L, Magill D, Polygach O. Modular approach to select bacteriophages targeting *Pseudomonas aeruginosa* for their application to children suffering with cystic fibrosis. *Front Microbiol.* 2016;7:1631.
4. Merrill C, Scholl D, Adhya SL. The prospect of bacteriophage therapy in western medicine. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2:489-97.
5. Ramírez B. Tesis doctoral Aislamiento, caracterización y estudios de la actividad de bacteriófagos líticos sobre *Enterococcus* spp. en modelos *in vivo* e *in vitro*. Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata; 2016.