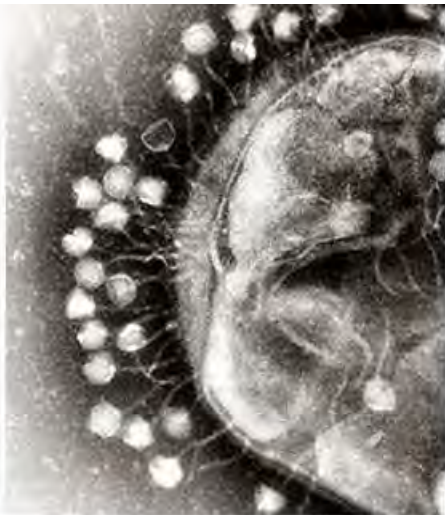


Terapia de fagos

Recopilación

Extractado, traducido y recopilado de *Phage Therapy: Past History and Future Prospects* por Richard M. Carlton y de Wikipedia, *Terapia de fagos*

La "terapia de fagos" o "terapia viral de fagos" es una terapia que utiliza bacteriófagos para tratar infecciones bacterianas patogénicas. La terapia de fagos tiene diversas aplicaciones para la medicina del ser humano, así como para odontología, ciencia, veterinaria y agricultura. Si el hospedero de destino de la **terapia de fagos, no es un animal, el término "biocontrol" (como en el control biológico de fagos mediante [bacterias](#))** por lo general se emplea en lugar del término "terapia de fagos".



Micrografía electrónica de bacteriófagos unidos a una célula bacteriana. Estos virus son del tamaño y de la forma del colifago T1.

Esta terapia tiene un alto índice terapéutico, por lo que se espera que de pauta a algunos efectos secundarios. Ya que los fagos se replican [in vivo](#), se pueden usar con eficacia en pequeñas dosis. Por otro lado, esta característica puede considerarse como una desventaja, ya que un fago será capaz de matar una bacteria, si esta coincide con una cepa específica. Consecuentemente, una variedad de fagos es utilizada para incrementar las probabilidades de éxito, o se obtienen muestras previas para identificar y cultivar a los fagos apropiados.

Los bacteriófagos tienen un objetivo más específico que los antibióticos. Son usualmente inofensivos, no sólo para el organismo del hospedero, sino que también para otros tipos de flora normal (ejemplo para los que se encuentran en los intestinos) y así lograr una reducción del riesgo a otro tipo de infección.

Los fagos tienden a ser más exitosos que los antibióticos en presencia de una biopelícula cubierta por una capa de polisacáridos, la cual usualmente los antibióticos no son capaces de penetrar. En occidente, ninguna de estas terapias se encuentra autorizada para llevarse a cabo en humanos, sin embargo, este tipo

de terapias se utiliza para el tratamiento de intoxicación alimenticia, causadas por bacterias (*Listeria*).

Actualmente los fagos son utilizados para tratar infecciones bacterianas que no responden a los antibióticos convencionales, esto ocurre particularmente en Rusia y Georgia. También, desde el 2005 existe una unidad de terapia de fagos en Breslavia, Polonia; el único en su tipo dentro de la Unión Europea.

Los virus bacterianos (bacteriófagos, también llamados "fagos") pueden ser agentes antibacterianos fuertes in vitro. Sin embargo, su uso como agentes terapéuticos, durante una serie de ensayos desde la década de 1920 hasta la década de 1950, se vio muy perjudicado por una serie de factores. En parte, había ciertas limitaciones inherentes a la fisiología de los fagos (por ejemplo, el estrecho rango de hospedadores y el rápido eliminación del cuerpo); en parte hubo limitaciones tecnológicas en la época (por ejemplo, la lisogenia aún no descubierta); pero la mayor limitación fueron las metodologías científicas muy inadecuadas utilizadas por los médicos en ese momento (p. ej., su incapacidad para realizar estudios controlados con placebo, eliminar endotoxinas de las preparaciones y volver a confirmar la viabilidad del fago después de agregar agentes esterilizantes a las preparaciones) .

En los últimos años, modelos animales bien controlados han demostrado que los fagos pueden rescatar animales de una variedad de infecciones fatales, mientras que los informes clínicos no controlados publicados en Europa del Este han demostrado que los fagos pueden ser efectivos en el tratamiento de infecciones resistentes a los medicamentos en humanos. Esta información alentadora, combinada con el hecho de que las bacterias resistentes a los medicamentos se han convertido en una crisis mundial, ha creado una ventana de oportunidad para que la terapia con fagos vuelva a probarse, esta vez utilizando tecnologías modernas y diseños controlados con placebo. Si tiene éxito, se puede utilizar como una terapia independiente cuando las bacterias son completamente resistentes a los antibióticos y como un valioso complemento de los antibióticos cuando las bacterias aún son susceptibles.

Los fagos son un reino de virus que infectan bacterias y son distintos de los virus de animales y plantas. Los fagos pueden tener un ciclo de vida "lítico"¹

¹ El ciclo lítico se denomina así porque la célula infectada por un virus muere por rotura (lisis en griego), al liberarse las nuevas copias virales. El ciclo lítico es el método de reproducción viral, este es usualmente el principal método de replicación viral e involucra la destrucción de células infectadas. El ciclo consta de las siguientes fases: (1) Fase de adsorción o fijación: El virus se une a la célula hospedadora de forma estable. La unión es específica, ya que el virus reconoce complejos moleculares de tipo proteico, lipoproteico o glucoproteico, presentes en las membranas celulares.

o "lisogénico"². Los fagos líticos son los candidatos más adecuados para la terapia de fagos, ya que se reproducen rápidamente dentro y lisan a las bacterias en su rango de hospedador, creciendo de manera exponencial en número en el proceso. Dependiendo de la especie y las condiciones, cada fago "parental" puede producir en promedio aproximadamente 200 "hijas" por ciclo lítico. Si cada hija infecta y mata a una bacteria huésped, habrá 40 000 progenies al final del 2º ciclo; 8 millones al final del 3er ciclo; 1.6 miles de millones al final del 4to ciclo; y así.

Algunos practicantes usaron fagos como agentes terapéuticos en Occidente, desde la década de 1920 hasta principios de la década de 1950 (a los que se hará referencia en lo sucesivo como la "era histórica"). Esta revisión describirá: (1) algunas de las razones clave por las que esta forma de terapia no se arraigó en Occidente; (2) su uso anterior y actual en algunos enclaves de Europa del Este; (3) modelos animales recientes que sugieren que la terapia con fagos podría ser útil para humanos; (4) el hecho de que la aparición de infecciones resistentes a los antibióticos ha abierto una segunda ventana de oportunidad para la terapia de fagos; y (5) las ventajas que se pueden obtener administrando fagos junto con antibióticos, como una terapia de combinación.

El descubrimiento de los bacteriófagos fue reportado por Frederick Twort en 1915 y por Felix d´Hérelle en 1917. D´Hérelle observó que los fagos siempre aparecían en las sillas de los pacientes que se encontraban en recuperación de disentería causada por shigelosis. Debido a esto, pronto se aprendió que los bacteriófagos se encontraban en donde las bacterias se desarrollan con facilidad, como en: drenajes, ríos contaminados por los sistemas de desechos y en las sillas de los pacientes convalecientes. La terapia de fagos fue rápidamente reconocida por varios científicos como una alternativa clave para erradicar

(2) Fase de penetración o inyección: el ácido nucleico viral entra en la célula mediante una perforación que el virus realiza en la pared bacteriana. (3) Fase de eclipse: en esta fase no se observan copias del virus en la célula, pero se está produciendo la síntesis de ARN, es decir la duplicación y transcripción de ARN, necesario para generar las copias de proteínas de la cápsida. También se produce la continua formación de ácidos nucleicos virales y enzimas destructoras del ADN bacteriano. (4) Fase de ensamblaje: en esta fase se produce la unión de los capsómeros para formar la cápsida y el empaquetamiento del ácido nucleico viral dentro de ella. (5) Fase de lisis o ruptura: conlleva la muerte celular. Los viriones salen de la célula, mediante la rotura enzimática de la pared bacteriana. Estos nuevos virus se encuentran en situación de infectar una nueva célula.

² El ciclo lisogénico se caracteriza por presentar dos fases iguales a las del ciclo lítico, la fase de anclaje y la fase de penetración (el virus se pega a la pared de la bacteria o célula a partir de una serie de mecanismos de anclaje y penetra o introduce su ácido nucleico en el interior de dicha bacteria o célula). En la fase de eclipse, el ácido nucleico viral (ADN bicatenario), se recombina con el ADN bacteriano y permanece inactivo. Esta forma viral se denomina prófago y la célula infectada se denomina célula lisogénica. Esta célula se puede mantener así indefinidamente e incluso puede llegar a reproducirse. Un cambio en el medio celular, va a llevar consigo un cambio celular y con él, la liberación del prófago, convirtiéndose en un virus activo que continuará con el ciclo infeccioso o ciclo lítico (La fase de ensamblaje, en la que el virus se forma en su interior uniéndose la cápsula y el ácido nucleico, y la fase de liberación o lisis, en la que se libera el virus llevando consigo la destrucción celular). Este ciclo fue descubierto por Lwoff en bacteriófagos.

infecciones bacterianas. Un investigador georgiano, George Eliava, estaba realizando descubrimientos similares, por lo que viajó al Instituto Pasteur en París, donde conoció a D´Hérelle. Posteriormente, fundó en 1923 el Instituto Eliava en Tiflis, Georgia. Esta institución fue destinada al desarrollo de la terapia de fagos. Actualmente, la terapia de fagos es utilizada en Rusia, Georgia y Polonia.

En Rusia, está por comenzar una extensa investigación en el desarrollo de este campo. En los Estados Unidos durante los 1940, la comercialización de la terapia de fagos estaba a cargo de Eli Lilly and Company.

A pesar de que el conocimiento en esta área iba ampliándose, con respecto a la biología de los fagos y de cómo utilizar correctamente la mezcla de estos mismos, los primeros usos de esta técnica fueron poco fiables. Cuando los antibióticos fueron descubiertos y comercializados por E.U.A y Europa en 1941, los científicos occidentales perdieron temporalmente el interés en el estudio y el uso de la terapia de fagos.

Aislados de los avances occidentales, en la producción de antibióticos de los años 40, científicos rusos continuaron con el exitoso proceso del desarrollo de terapias de fagos para tratar, en hospitales de campaña, a soldados heridos. Durante la Segunda Guerra Mundial, la Unión Soviética usaba bacteriófagos para tratar a soldados con distintas infecciones bacterianas, como, por ejemplo: la disentería y la gangrena. Investigadores rusos continuaron en el desarrollo y refinamiento de los tratamientos, posteriormente publicaron sus investigaciones y resultados. Sin embargo, debido a las barreras científicas de la Guerra Fría, estas investigaciones no fueron traducidas y no proliferaron en el mundo. Un resumen de estas indagaciones fue publicado en inglés en el año 2009, titulado **“A Literature Review of the Practice Application of Bacteriophage Research”**.

Hay una extensa biblioteca y centro de investigación en el Instituto George Eliava en Tiflis, Georgia. Hoy en día la terapia de fagos es un tratamiento popular en esta región.

Como resultado del incremento a la resistencia de antibióticos, desde 1950 y el avance en el conocimiento científico, se ha renovado el interés mundial sobre la capacidad de la terapia de fagos para erradicar las infecciones bacterianas, en la biopelícula microbiana crónica, e incluso en situaciones industriales.

Sigue un detalle de los problemas clave con la terapia de fagos y cómo se pueden superar los problemas:

Problema 1. Rango de hospedador

La cuestión. Los fagos tienden a tener un rango de hospedadores relativamente estrecho, presentando ciertas desventajas. Una desventaja es que uno debe administrar solo aquellas cepas de fagos que se muestra que son fuertemente líticas para la cepa bacteriana que infecta al paciente dado. Si la condición del paciente es demasiado crítica para tomar el tiempo requerido para este emparejamiento, entonces uno debe usar un agrupamiento (un panel) de fagos, donde cada uno de los fagos tiene un rango de hospedero suficientemente amplio como para que la mayoría de las cepas del objetivo bacteriano es probable que sea el objetivo. En sus conferencias ante la Academia de Medicina de Nueva York en 1931, d'Hérelle citó los informes de otros colegas cuyos ensayos iniciales utilizaron fagos "de fábrica" (sin demostrar ser virulentos para las bacterias que infectan al paciente) y tuvieron resultados negativos, pero quién hizo coincidir el fago con la bacteria en ensayos posteriores y obtuvo resultados positivos.

La solución. (1) Examinar las bacterias que infectan a un paciente determinado contra un panel de fagos, para asegurar que una de las cepas de fagos sea lítica (análoga a la "prueba de cultivo y sensibilidad" que los médicos deben realizar, y (2) desarrollar fagos "multivalentes" que lisan todas o la mayoría de las cepas bacterianas dentro de una especie determinada de patógeno.

Problema 2. Desechos bacterianos presentes en los preparados de fagos

La cuestión. La inyección de cantidades incluso mínimas de endotoxina y otros desechos bacterianos puede ser fatal para los pacientes. Desafortunadamente, muchas de las preparaciones de fagos usadas por los practicantes en la era histórica eran lisados crudos. Cuando estas preparaciones se inyectaron i.v., i.p., y en algunos casos incluso intratecalmente, cualquier efecto beneficioso de los fagos probablemente habría sido contrarrestado por enfermedades y muertes resultantes de la endotoxina.

La solución. La tecnología moderna permite centrifugación de densidad, bandas y otros métodos de purificación.

Problema 3. Intenta eliminar las bacterias del huésped de las preparaciones terapéuticas

El problema: para asegurar que las preparaciones de fagos no contuvieran bacterias vivas, algunos investigadores iniciales agregaron mercuriales y / o agentes oxidantes, mientras que otros los calentaron. Ahora se sabe que tales agentes y procedimientos desnaturalizarán o inactivarán de otro modo las proteínas del recubrimiento del fago. Estos investigadores no verificaron la

viabilidad continua de los fagos. Los resultados falsos negativos de tales estudios fueron la consecuencia involuntaria (pero inevitable) de tales prácticas.

La solución: filtración estéril. Si se deben usar agentes químicos, restituir la preparación a lo largo del tiempo para asegurar que el fago permanezca viable.

Problema 4. Rápida eliminación de fagos

La cuestión. Para ser justos con los investigadores de fagos en la era histórica, en ese momento no era una práctica aceptada, en ninguna disciplina, realizar estudios farmacocinéticos. Sin embargo, si los primeros investigadores de fagos hubieran realizado tales estudios, habrían descubierto que los bacteriófagos (que son proteínas extrañas) tienden a eliminarse rápidamente de la circulación. Este problema de depuración fue documentado por primera vez por Merrill y sus colegas en 1973, quienes inyectaron altos títulos de fago lambda en ratones no inmunes libres de gérmenes. Descubrieron que los fagos fueron rápidamente eliminados por el bazo, el hígado y otros órganos filtrantes del sistema retículo-endotelial. Esta fue una observación fundamental, dada la afirmación ampliamente aceptada de Gunther Stent de que una de las principales razones por las que los fagos habían fallado como terapéutica era su supuesta inactivación por anticuerpos preexistentes. Sin embargo, cualquier eliminación de los fagos del torrente sanguíneo de los animales libres de gérmenes utilizados por Merrill y su grupo no se debe a anticuerpos, ya que esos animales nunca antes habían estado expuestos a bacterias o bacteriófagos (y por lo tanto, no tiene anticuerpos). Además, los fagos en el experimento de Merrill permanecieron viables en los bazos de estos animales durante un período de varios días, lo que indica que no fueron neutralizados por anticuerpos ni engullidos por macrófagos. Por el contrario, parecían haber sido pasivamente atrapados en (secuestrados por) estos órganos filtrantes. Dichos fagos atrapados no estarían disponibles para llegar a las bacterias.

La solución. El autor de esta revisión colaboró con investigadores de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. en el desarrollo de un método para aislar y amplificar cepas de fagos que se eliminan a un ritmo más lento. Razonamos que en todas las especies de fagos, podrían existir pequeñas variaciones en las proteínas de la cubierta que permitirían que algunas variantes sean menos fácilmente reconocidas por los órganos y por lo tanto permanezcan en la circulación por períodos de tiempo más largos que el tipo fago silvestre "promedio". En este método de "pase en serie", la preparación de tipo salvaje se inyecta en un animal, y luego se toman muestras de sangre en puntos de tiempo

progresivamente más largos. Cualquier fago que se encuentre en la muestra de sangre crecerá a un título alto y se reinyectará. A través de rondas iterativas de paso, uno puede amplificar las cepas de circulación larga que se aíslan. Las patentes de EE. UU. Y PCT han sido otorgadas con este método.

Problema 5. Lisogenia

La cuestión. No fue hasta finales de la década de 1950 que Lwoff demostró la capacidad de algunos genomas de fagos para integrarse en el cromosoma bacteriano como "profagos". Después de un período de tiempo (hasta días o semanas, o más), dichos profagos pueden entrar en el ciclo lítico y, por lo tanto, aparecerán como placas en un césped bacteriano. Es probable que algunos ensayos de terapia de fagos en la era histórica tuvieran un resultado negativo debido al uso inadvertido de cepas de fagos que, al ser lisógenos, no podían proporcionar la lisis rápida y el crecimiento exponencial en las cantidades necesarias para lograr una eficacia total.

La solución. Use solo fagos que sean líticos; fagos de secuencia que son candidatos fuertes para ensayos clínicos, que buscan (entre otras cosas) homologías con genes conocidos de la lisogenia.

Problema 6. Anticuerpos anti-fago

La cuestión. Existen informes en la literatura de que los anticuerpos neutralizantes aparecen unas pocas semanas después de administrar fagos a humanos o animales. Dado el desfase temporal, los anticuerpos no parecen interferir con un tratamiento agudo que dura aproximadamente una semana. Sin embargo, en el tratamiento crónico, o en el tratamiento de una recurrencia de la misma infección bacteriana, los anticuerpos neutralizantes podrían evitar que una cierta proporción de la dosis administrada de fagos sea capaz de adherirse al objetivo bacteriano.

La solución. En el tratamiento de infecciones crónicas o recurrentes, puede ser posible administrar una dosis más alta de fago, para compensar aquellas que se hacen inviables por interacción con anticuerpos neutralizantes. En cualquier caso, los tipos y títulos de anticuerpos que se desarrollan deben estudiarse sistemáticamente en humanos.

Problema 7. Fracaso para establecer prueba científica de eficacia

En las revisiones académicas de estilos comparativos de investigación, el historiador holandés Ton Van Helvoort ha discutido la falla sistemática de

D'Hérelle para realizar estudios doble ciego. Como señaló Van Helvoort, si bien es cierto que cualquier persona que deba administrar placebo a algunos pacientes tiene que enfrentarse a problemas éticos (para demostrar su eficacia), los investigadores que más tarde probaron los antibióticos realizaron ensayos doble ciego controlados por placebo. Van Helvoort señala que, incluso cuando utilizaba fagos para tratar una epidemia de diarrea en aves de corral en una granja francesa, D'Hérelle no usó un placebo en la mitad del lote (una situación donde las consideraciones éticas no hubieran sido un problema). Como consecuencia, todos los informes de los éxitos de la terapia del fago en la era histórica fueron anecdóticos. No hubo pruebas sistemáticas disponibles para demostrar que los resultados fueron confiables y repetibles.

Problema 8. El estilo científico de los investigadores de fagos en la era histórica

El hecho de que D'Hérelle no haya realizado estudios controlados con placebo, incluso en pollos, es un ejemplo importante de su estilo. Esta historia es un ejemplo notable del impacto negativo que la personalidad de un investigador puede tener sobre el resultado de un descubrimiento, y el estilo de D'Hérelle contrasta fuertemente con la influencia fuertemente positiva que otros científicos (como Pasteur) han tenido en los resultados de sus descubrimientos. Mientras que Pasteur sobresalió en la concepción de experimentos definitivos, y fue persuasivo en su estilo, D'Herrelle no pudo realizar experimentos definitivos, y fue antagónica en lugar de persuasiva.

Por ejemplo, d'Hérrelle mantuvo hasta el final que los fagos son el único mecanismo de defensa contra la infección bacteriana. Si bien puede haber sido correcto en su opinión de que las epidemias a veces pueden ser controladas por la aparición espontánea de una cepa lítica del fago, sin embargo, fue incorrecto al descartar categóricamente los descubrimientos de los premios Nobel Metchnikoff y Ehrlich, que habían demostrado que los elementos celulares (blanco células sanguíneas) y elementos humorales (anticuerpos y complemento) constituyen las defensas del huésped innato contra la infección. D'Hérrelle tuvo muchas oportunidades de integrar su descubrimiento con los de Metchnikoff y Ehrlich, pero se negó hasta el final.

Además del daño que se estaba causando a sí mismo y a su causa con esta firmeza, D'Hérelle fue atacado por el Premio Nobel Jules Bordet (por el cual se le dio el nombre *Bordetella pertussis*), que tenía una intensa aversión no solo

por la ciencia de d'Hérelle pero también para el hombre mismo. Bordet usó su considerable influencia para desacreditar a D'Hérelle.

Modelos animales de la terapia del fago

Desde la década de 1950 hasta la década de 1980, se publicó poco sobre el tema de la terapia con fagos. Luego comenzaron a aparecer documentos que demostraban la utilidad de la terapia con fagos en modelos animales. Por ejemplo, se demostró que los fagos son efectivos para rescatar ratas de infecciones sistémicas fatales (inducidas por *E. coli*) 14 en rescatar terneros y corderos de diarrea fatal (inducida con *E. coli*) 15, 16, en pollos de rescate de diarrea mortal (inducido con *S. typhimurium*), y en la prevención de la destrucción de injertos de piel en conejos quemados por *Pseudomonas aeruginosa*. Como se mencionó anteriormente, Merrill et al. demostraron en 1996 que los ratones con bacteremia fulminante de *E. coli* podían ser rescatados por fagos, y que las variantes de fago de larga circulación eran superiores a los tipos salvajes (véase a continuación).

En uno de esos estudios citados, Smith y Huggins demostraron que, en ratas inoculadas con una dosis letal intramuscular de *E. coli*, una única inyección de preparación de fagos era más efectiva que las inyecciones múltiples de antibióticos (cloranfenicol, tetraciclina), etc.) Este trabajo fue replicado en 1997 por LEVIN y BULL, que utilizaron modelos matemáticos en un enfoque de dinámica de poblaciones para estudiar los títulos de fagos y bacterias en los animales. Los investigadores concluyeron que la razón por la cual una única inyección de fago era superior a las inyecciones múltiples de antibióticos era que los fagos crecieron exponencialmente en número, abrumando a las bacterias presentes.

Estado actual de los esfuerzos de terapia de fagos humanos

Polonia

La terapia con fagos se practica en Polonia, aunque a pequeña escala. A mediados de la década de 1980, un grupo dirigido por el difunto Prof. S. Slopek y sus colegas publicaron una serie de artículos, entre los que se encontraban el Dr. M. Mulczyk y el Dr. B. Weber-Dabrowska, que trabajaban en el Instituto Hirsfeld de Inmunología y Terapia Experimental (una rama de la Academia Polaca de Ciencias). Estos artículos informaron sobre 550 casos de infecciones bacterianas supurativas (empiemas, peritonitis, osteomielitis, etc.) en humanos. La mayoría de los casos fueron crónicos; la mayoría eran resistentes a todos los antibióticos disponibles; y la mayoría no había sido referida para esta forma de terapia hasta que todo lo demás había fallado, lo que significa que a menudo era bastante tarde en la progresión de la enfermedad.

Los patógenos bacterianos dirigidos incluyeron *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli*. Se informó que los fagos utilizados por estos investigadores curaron aproximadamente el 90% de los casos. Los criterios de curación fueron el cese de la supuración y, en su caso, el cierre completo de las heridas / fístulas (muchas de las cuales habían estado drenando durante meses).

Estos investigadores administran los fagos por vía oral, porque son conscientes de los peligros de administrarlos por vía parenteral (no se han eliminado todos los restos bacterianos). Pretratan a los pacientes con antiácidos y gelatina para proteger a los fagos de la destrucción por la acidez gástrica. Estos mismos investigadores han publicado evidencia de que los fagos administrados por vía oral a los humanos de esta manera llegan al torrente sanguíneo.

Los investigadores polacos han sido rigurosos al combinar los fagos con la cepa bacteriana que infecta a los pacientes. Su práctica, como se afirma en los informes publicados, es cultivar las bacterias durante el curso del tratamiento, de modo que la aparición de un mutante que resista al fago pueda contrarrestarse cambiando a una cepa de fago diferente. El grupo también tiene paneles de fagos multivalentes disponibles, para uso en infecciones fulminantes (como la septicemia con síndrome de dificultad respiratoria aguda) donde el tiempo es insuficiente para clasificar las bacterias dañinas o para unir los fagos con las bacterias.

El grupo ahora tiene estadísticas sobre el tratamiento de aproximadamente 1 300 casos. La tasa de curación global en todo el espectro de patógenos y sitios de infección es aproximadamente del 86% (comunicación personal del Dr. B. Weber-Dabrowska).

La ausencia de controles con placebo significa que el poder de sugestión no puede descartarse definitivamente. Está claro que las dificultades de la economía de esa nación en las últimas décadas han negado a los investigadores los recursos financieros necesarios para inscribir cohortes coincidentes en un brazo placebo de un ensayo clínico. Si bien la crítica es válida, y la prueba absoluta de principio solo puede obtenerse a través de ensayos controlados con placebo, la utilidad de los datos es mejorada por la contabilidad estadística detallada de los porcentajes de respuesta completa, parcial y nula. Uno de los factores que permite a este autor encontrar que los datos de Polonia son más verosímiles (incluso en ausencia de pruebas doble ciego) es que en condiciones como el enfisema, donde la eficacia del fago puede verse un tanto impedida, las

estadísticas del grupo muestran que la tasa de éxito es considerablemente menor que para otras condiciones donde tales impedimentos no obtienen.

La República de Georgia

El trabajo iniciado en Tblisi en la década de 1930 por d'Hérelle y su colega georgiano, Eliava, continúa hasta nuestros días. En la década de 1970, bajo la dirección del Dr. Teimuraz Chanishvili, el Instituto Eliava-d'Hérelle tenía un gran personal que fabricaba cantidades considerables de preparaciones de fagos por año, principalmente para el control de la disentería en las tropas del ejército soviético. Este grupo tiene evidencia anecdótica de la eficacia de la terapia con fagos. Informan, por ejemplo, que en ciertos hospitales de adultos y pediátricos es habitual que sus preparaciones de fagos se administren por vía tópica en las incisiones quirúrgicas. Dada la falta de análisis estadístico, hay poco más que decir que los informes anecdóticos son alentadores de que la terapia con fagos puede ser útil.

Las bacterias resistentes a múltiples fármacos (MDR) han creado una necesidad de terapia de fagos

Varias especies de bacterias se han vuelto resistentes a la mayoría de los antibióticos, y algunas cepas son resistentes a todos los antibióticos. Un ejemplo es el *Enterococcus faecium* (VRE) resistente a la vancomicina, un patógeno de baja virulencia que ahora frecuentemente causa bacteriemias fatales debido a la resistencia completa. Otro ejemplo es el *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina (VISA), cuyas cepas han surgido recientemente en tres países (Japón, EE. UU. Y Escocia), y se sabe que han matado a 4 pacientes hasta la fecha. Tales tensiones se extendieron a través de los hospitales japoneses dentro de un año de su primera aparición.

Mientras que las compañías farmacéuticas están desarrollando nuevos antibióticos para contrarrestar la tendencia, se ha demostrado que medio siglo de abuso global de antibióticos ha equipado a las bacterias supervivientes con "supergenés" que les permiten resistir rápidamente nuevas clases de antibióticos, incluso aquellos a los que tienen nunca ha sido expuesto. Los ejemplos de los "supergenés" son mutaciones que (1) permiten a las bacterias expulsar varias clases de antibióticos (a través de una bomba de eflujo eficiente), o que (2) alteran los sitios de unión a antibióticos en las subunidades ribosómicas, por lo que varias clases diferentes de antibióticos no pueden más tiempo inhibir esas subunidades. Como consecuencia, en los últimos años, cuando los antibióticos más nuevos han pasado por ensayos clínicos y han llegado al mercado, el 20% o

más de los aislados clínicos en los hospitales ya son resistentes a ellos en el momento de la aprobación regulatoria, y en unos pocos más años la mayoría de las cepas son resistentes.

Perspectivas futuras para la terapia de fagos

Los expertos en enfermedades infecciosas han advertido que ahora existe una necesidad imperiosa de desarrollar clases totalmente nuevas de agentes antibacterianos, que no puedan ser resistidos por los mismos genes que hacen que las bacterias sean resistentes a los antibióticos.

La terapia con fagos representa una clase "nueva". Creemos que los impedimentos citados anteriormente (restos bacterianos en las preparaciones, aclaramiento rápido en el cuerpo, etc.) se pueden superar, liberando los fagos para que sus atributos (como el crecimiento exponencial y la capacidad de mutar contra bacterias resistentes) se puede utilizar con gran ventaja.

Hay tres atributos adicionales de fagos que deben tenerse en cuenta:

Especificidad del anfitrión. Si bien la especificidad del huésped es un inconveniente (que requiere un emparejamiento de fago con el objetivo bacteriano, y / o el desarrollo de fagos altamente multivalentes), también ofrece la gran ventaja de que los fagos no matan a otras especies de bacterias.

Por lo tanto, no es probable que la terapia con fagos destruya la flora saludable de los intestinos, pulmones o tracto urogenital y, por lo tanto, es poco probable que provoque enfermedades y muertes cuando los antibióticos causan un crecimiento excesivo de patógenos (como *Clostridia difficile* y *Candida albicans*).

Ingeniería genética

Es posible diseñar genéticamente fagos para expresar nuevos rasgos de valor potencial. Al hacerlo, los científicos tendrán que lidiar con las preocupaciones legítimas de las agencias reguladoras con respecto a los organismos recombinantes. Los obstáculos regulatorios pueden valer la pena, dadas las poderosas herramientas de ingeniería que están actualmente disponibles.

Candidatos ideales para la co-terapia con antibióticos. Si una bacteria determinada adquiere resistencia a un fago (por ejemplo, mediante una mutación en el sitio del receptor o en las enzimas endonucleasas), esa mutación no es

probable que "enseñe" a la bacteria a resistir los antibióticos (que no se dirigen a esas estructuras). Del mismo modo, si una bacteria determinada adquiere resistencia a un antibiótico (p. Ej., Por una mutación en la bomba de reflujo o en las subunidades ribosómicas), esa mutación no es probable que "enseñe" a la bacteria a resistir el fago (que no se dirige a esas estructuras). Por lo tanto, si la bacteria está expuesta a ambos agentes, las probabilidades son remotas de que cualquier gen de resistencia que comience a expresar (o adquiriera de nuevo) le permita sobrevivir. Hay informes de que las bacterias tienden a mutar contra los antibióticos una vez en cada 10⁶ divisiones, mientras que tienden a mutar contra los fagos una vez en cada 10⁷ divisiones.

Por lo tanto, las probabilidades de que una bacteria determinada mute contra un fago y un antibiótico al mismo tiempo serían el producto de 10⁶ × 10⁷, lo que significa que probablemente tomaría 10¹³ divisiones bacterianas para que ocurra dicha doble mutación. Dada esta baja probabilidad, la administración conjunta de fagos y antibióticos puede ayudar a prevenir la aparición de resistencia bacteriana a los antibióticos, lo que prolonga en gran medida su utilidad clínica (y viceversa). Así como se administran múltiples clases de medicamentos contra el VIH a los pacientes de SIDA, para prevenir la aparición de cepas resistentes de ese virus, también es posible que la co-terapia con fagos y antibióticos también tenga un gran valor clínico. ■