

EDITORIAL

## Bacteriófagos como antibióticos naturales

### Bacteriophages as natural antibiotics

Nelson Santiago Vispo

DOI. 10.21931/RB/2017.02.01.1

**E**l desarrollo acelerado de la Industria Biofarmacéutica, y en particular de la producción de biológicos, ha permitido el incremento de la investigación clínica, teniendo en consideración la novedad de las sustancias que se desarrollan.

Existen billones de virus en nuestro planeta, muchos de ellos juegan un papel fundamental en los ciclos biogeoquímicos globales infectando bacterias, archaea y microeucariotas. Entre el total de poblaciones virales los bacteriófagos, popularmente conocidos como fagos, son los que infectan bacterias y han demostrado a lo largo de la historia su actividad antibacteriana<sup>1,2</sup>.

El rápido aumento de la resistencia a los antibióticos por varios grupos de bacterias patógenas ha elevado el creciente interés por desarrollar tratamientos alternativos para contrarrestar estas infecciones<sup>3</sup>. El uso mundial de antibióticos también se ha asociado con la reducción de la diversidad microbiológica, que a su vez se ha relacionado con la desnutrición y otros tipos de enfermedades<sup>4</sup>. Para evitar el retorno a una era pre-antibiótica, los tratamientos alternativos son urgentemente necesarios. La terapia con bacteriófagos es aceptada y practicada en parte de Europa del Este, como Rusia, Georgia y Polonia. Sin embargo, todavía queda por llegar a un acuerdo en el resto del mundo sobre un marco jurídico, funcional y práctico que sea lo suficientemente flexible como para explotar más la especificidad de los bacteriófagos como antibacterianos manteniendo la seguridad del paciente.

A pesar del largo historial de uso de la terapia fágica en los países del este de Europa, el proceso de producción de los fagos debe satisfacer normas mínimas de calidad y seguridad antes de poder ser utilizados en aplicaciones clínicas. Se debe promover la disponibilidad de grandes colecciones de fagos terapéuticos importantes, bien caracterizados y sus cepas huésped bacterianas, como una forma eficiente de diseñar cócteles de fagos seguros y ajustarlos rápidamente a las necesidades de los pacientes.

Existe una clara necesidad de ensayos clínicos bien diseñados que demuestren seguridad y eficacia para su aplicación en humanos. En estos ensayos al no tener comparador, la evidencia científica solo podría ser contra el grupo placebo para resolver el debate sobre la eficacia de esta terapia. Idealmente, estos ensayos deben tener la capacidad de convencer al público en general y alertar a los tomadores de decisiones sobre los beneficios potenciales de la misma.

Phagoburn es un proyecto europeo de investigación y desarrollo (I+D) financiado por la Comisión Europea en el marco del Séptimo Programa Marco de Investigación y Desarrollo. El proyecto fue lanzado el 1 de junio de 2013 y durará 45 meses. Su objetivo es evaluar la terapia con fagos para el tratamiento de quemaduras infectadas con bacterias *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Esta evaluación se está llevando a cabo actualmente a través de la implementación de un ensayo clínico fase I-II. Pha-

goburn recomienda el establecimiento de un estudio de terapia con fagos para el tratamiento de heridas severas por quemaduras infectadas con patógenos nosocomiales importantes (bacterias ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter Baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter*). El estudio propuesto se basa en el ya realizado ensayo clínico PhagoBurn FP7, que se centra en el tratamiento de pacientes con heridas por quemaduras infectadas con *Escherichia coli* y *P. aeruginosa*<sup>5</sup>.

Los ensayos clínicos en humanos no muestran efectos adversos del uso de la terapia con fagos. En la siguiente etapa, la eficacia de esta terapia necesita ser apoyada por más datos clínicos. Los resultados positivos, como la prevención de la disentería de *Shigella*<sup>6</sup> y el tratamiento de la otitis externa de *Pseudomonas*<sup>7</sup>, deben ser confirmados de forma independiente y hay que incluir otras infecciones humanas en estos ensayos.

La instalación de sistemas de monitoreo en la implementación inicial de la terapia con fagos, sería de mucha importancia. Esto permitiría la recopilación de metadatos para los análisis prospectivos y la evaluación de la eficacia de cócteles de fagos continuamente adaptados en el tratamiento de patógenos existentes y emergentes

La mayoría de los estudios clínicos con bacteriófagos usan suspensiones de fagos simples y no estudian los efectos y aceptabilidad farmacéutica de su composición. Además, el lapso de tiempo de la mayoría de los estudios preliminares de estabilidad de estas formulaciones, es demasiado corto en el contexto de la expectativa de vida útil farmacéutica. Las preparaciones de fago eran estables cuando los títulos no mostraban una caída significativa después de unos pocos días, mientras que otros estudios evaluaron la estabilidad durante muchos años. La comparación de los diferentes estudios indica que la estabilidad durante el procesamiento y almacenamiento depende del fago y que el procedimiento debe optimizarse por separado para cada uno en específico<sup>8</sup>. Las partículas fágicas son muy versátiles, por lo que es poco probable que las estrategias de estabilización se apliquen a todos por igual. Está claro que los fagos pueden estabilizarse usando estrategias aplicadas a formulaciones proteicas, pero se necesita más investigación para conseguir formulaciones óptimas y mejorar la vida útil a largo plazo de futuros fármacos fágicos<sup>9</sup>.

Aparte de la discusión sobre la aplicación terapéutica de fagos, la producción y aplicación de cócteles de los mismos, para descontaminar los ambientes hospitalarios, es otra oportunidad que podría ser explorada. Un estudio previo realizado por el Instituto Eliava mostró que la descontaminación con fagos del ambiente hospitalario resultó en una menor incidencia de infecciones nosocomiales. Dado que el público en general y los políticos ya son conscientes de las consecuencias de las infecciones hospitalarias con "superbacterias" resistentes a los antibióticos,

esperamos que los ensayos de terapia con fagos multi-objetivo sirvan de trampolín para la aceptación y re-implementación de este proceder<sup>10</sup>.

La terapia con fagos ha recibido aprobación reglamentaria para la protección de los alimentos<sup>11</sup>, y para la protección fitosanitaria en el campo<sup>12</sup>. Los obstáculos reglamentarios en estas áreas podrían haber motivado a las pequeñas empresas biotecnológicas a buscar soluciones comerciales. Por lo tanto, la terapia con fagos podría convertirse en un enfoque aceptado en el tratamiento y prevención de infecciones bacterianas en animales de granja, donde se ha logrado progreso para infecciones por *E. coli*, *Salmonella* y *Campylobacter* en aves de corral<sup>13,14</sup>.

En resumen, aunque la terapia con fagos ciertamente no es todavía una respuesta a la crisis de resistencia a los antibióticos, hay buenas indicaciones de que puede funcionar bajo condiciones específicas.

## Referencias bibliográficas

1. Vispo, N. S., & Puchades, Y. (2001). Bacteriophages: From phage therapy to combinatorial biology | Bacteriofagos: De la terapia con fagos a la biología combinatoria. *Biocología Aplicada*, 18(3).
2. Sharma, S., Chatterjee, S., Datta, S., Prasad, R., Dubey, D., Prasad, R. K., & Vairale, M. G. (2016). Bacteriophages and its applications: an overview. *Folia Microbiologica*, (October), 1–39. <https://doi.org/10.1007/s12223-016-0471-x>
3. Vispo, N. S., Camacho, F., Antúnez, M. P., Toledo, R., & Ramos, O. S. (2016). Display technology on filamentous phage in the search for anti-infective biological agents. *Bionatura*. <https://doi.org/10.21931/RB/2016.01.01.6>
4. Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., Gordon, J. I., Jansson, J. K., Knight, R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489, 220–230. doi:10.1038/nature11550
5. Alavidze, Z., Aminov, R., Betts, A., Bardiau, M., Bretaudeau, L., Caplin, J., Chanishvili, N., et al. (2016). Silk route to the acceptance and re-implementation of bacteriophage therapy. *Biotechnology Journal*, 11(5), 595-600. Wiley-VCH Verlag.
6. Anpilov, L. I., & Prokudin, A. A. (1984). Preventive effectiveness of dried polyvalent Shigella bacteriophage in organized collective farms. *Voenno-meditsinskii zhurnal*, (5), 39-40.
7. Wright, A., Hawkins, C. H., Änggård, E. E., & Harper, D. R. (2009). A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. *Clinical otolaryngology*, 34(4), 349-357.
8. Merabishvili M, Vervaeet C, Pirnay JP, De Vos D, Verbeken G, et al. (2013). Stability of *Staphylococcus aureus* phage ISP after freeze-drying (lyophilization). *PLOS ONE* 8:e68797
9. Zierdt CH. 1959. Preservation of staphylococcal bacteriophage by means of lyophilization. *Am.J.Clin. Pathol.* 31:326–31
10. Zueva, L. P., Aslanov, B. I., & Akimkin, V. G. (2013). Contemporary view on the role of bacteriophages in evolution of nosocomial strains and prophylaxis of healthcare associated infections. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, i immunobiologii*, (3), 100-107.
11. Endersen L, O'Mahony J, Hill C, Ross RP, McAuliffe O, Coffey A. 2014. Phage therapy in the food industry. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 5:327–49
12. Jones JB, Vallad GE, Iriarte FB, Obradović A, Wernsing MH, et al. 2012. Considerations for using bacteriophages for plant disease control. *Bacteriophage* 2:208–14
13. Tsonos J, Vandenheuvel D, Briers Y, De Greve H, Hernalsteens JP, Lavigne R. (2014). Hurdles in bacteriophage therapy: deconstructing the parameters. *Vet. Microbiol.* 171:460–69
14. Johnson RP, Gyles CL, Huff WE, Ojha S, Huff GR, et al. (2008). Bacteriophages for prophylaxis and therapy in cattle, poultry and pigs. *Anim. Health Res. Rev.* 9:201–15