

Virus que matan bacterias: “Volver al futuro” después de 100 años

“¿Quién dijo que todo está perdido?

No será tan fácil, ya sé que pasa...

No será tan simple como pensaba...”

Rodolfo “Fito” Páez (poeta, y compositor argentino)

A casi un siglo del descubrimiento y posterior desarrollo de los antimicrobianos, el problema dramático de la resistencia (RAM) es un desafío que afecta y se expande en un ecosistema amplio (salud humana, animal y medioambiental). Considerando además que el descubrimiento de nuevos fármacos se ha ralentizado en los últimos 20 años, existe un creciente interés por enfoques alternativos para mitigar los efectos de la RAM (1-4).

Conocidos desde hace más de 100 años, el desarrollo de los fagos se ha visto opacado por el uso de los antibióticos. Son considerados las entidades biológicas más abundantes del planeta, y son utilizados en la industria alimentaria para la eliminación de las principales bacterias enteropatógenas (2, 4-6). En este número de ASEI, la Dra. Guzzi realiza una detallada actualización (esperada y necesaria) sobre las características de los fagos, para pensar su rol en el contexto actual de la RAM en Argentina y en la región.

Los fagos tienen efecto bactericida, con baja influencia en la microbiota intestinal, no presentan resistencia cruzada con los antibióticos y carecen de tropismo hacia las células de los mamíferos; además, sus efectos podrían extenderse hacia otros microorganismos, como adenovirus y *Aspergillus* spp (6, 7). La actividad sobre la biopelícula permite pensar su uso en infecciones de difícil resolución (fibrosis quística, infecciones urinarias asociadas a litiasis o dispositivos urinarios, pie diabético, entre otras). La administración por vía oral permitiría su empleo para la descolonización gastrointestinal de gérmenes resistentes o la descolonización selectiva en pacientes críticos, y para el tratamiento de la infección por *C. difficile*.

Otros usos posibles son la limpieza de superficies en el ámbito hospitalario y el saneamiento de efluentes contaminados. Su empleo en salud animal abre perspectivas de interés considerando el bajo impacto ambiental de los fagos. En definitiva, sus aplicaciones podrían ser amplias y extendidas, apelando al ingenio y la creatividad.

Sin embargo, aún persisten ciertos interrogantes. Si son ubicuos, ¿actúan sobre las bacterias multirresistentes que contaminan los efluentes? ¿Hay fagos en el agua y en los alimentos que consumimos? ¿Qué efecto tienen en nosotros, si los tuviesen?

Entre los aspectos técnicos, la administración de suspensiones obtenidas únicamente mediante filtrado (que no eliminan todos los componentes bacterianos) es un problema de seguridad que podría sortearse con métodos de fabricación más precisos, al igual que la habilidad innata para transferir ADN de una bacteria a otra, aportando factores de virulencia y resistencia. En relación con la determinación del llamado “fagograma”, algunos expertos proponen la creación de centros de referencia en cada región, así como bibliotecas de fagos en cada hospital para poder efectuar las pruebas de sensibilidad, tal como se realiza actualmente con los antibióticos (4, 8). La probable superioridad de la combinación de fagos sobre la monoterapia, así como los efectos antiinflamatorios versus los proinflamatorios (que podrían intervenir en la cascada inflamatoria de la sepsis), son aspectos controvertidos. ¿Son seguros si se administran en forma sistémica para pacientes con diferentes tipos de alteraciones inmunitarias? (6, 7).

En cuanto a sus características PK/PD, cabe preguntarse cómo mantener una cantidad de fagos en sangre el tiempo suficiente para el tratamiento de infecciones bacteriémicas, o cuántos fagos hacen falta para tratar infecciones de alto inóculo. Su interacción con el sistema inmune también se vincula con el desarrollo de anticuerpos neutralizantes. ¿La presencia de estos últimos podría disminuir la eficacia final de los fagos? Por otro lado, la dosis activa de fagos administrados oralmente podrían verse reducida por la acidez y la actividad proteolítica gástrica.

La autora anuncia a la fagoterapia como “alternativa” a los antibióticos. Más adelante, manifiesta con firmeza su opinión de que “los bacteriófagos se erigen como la mejor solución” para combatir la RAM. Al respecto,

cabén algunas reflexiones. Será necesario superar varias barreras: la aceptación entre la comunidad médica del “nuevo-viejo” paradigma de los fagos; la accesibilidad a esta terapia, un punto clave (aunque en Argentina existen varios grupos que trabajan en el tema desde hace décadas, en especial en la industria alimentaria, que están deseosos de compartir su experiencia para aplicar en la salud humana, en sintonía con la mirada traslacional en las ciencias médicas), y la elección como “alternativa” o complemento de los antibióticos, que será evaluada acorde a la situación clínica. En este sentido, se ofrece una posibilidad interesante en términos de la “medicina personalizada”, en la que la fagoterapia podría ser un buen ejemplo de esa tendencia.

Nos sumamos a la reflexión de ciertos autores que plantean si, en la situación actual de la RAM (podríamos agregar también: en países empobrecidos y con limitado acceso o acceso heterogéneo a las nuevas drogas, siempre costosas), sigue siendo éticamente aceptable no emplear esta herramienta en escenarios adecuadamente evaluados. Con menos evidencias de las que existen hace más de 100 años sobre los fagos, se han vuelto a emplear drogas antiguas (ej.: colistin) de las que fuimos aprendiendo en la medida de su uso. ¿Cuánto más es prudente esperar para poner manos a la obra con la fagoterapia? En esta dirección, en relación a los aspectos regulatorios, deben ser consideradas múltiples aristas, pero sería deseable facilitar el uso compasivo, por ejemplo, en donde los tratamientos administrados hayan fracasado. Podría plantearse, también, ya que son entidades biológicas, una regulación similar a las que se aplican a las vacunas a virus vivos atenuados. Se impone, desde ya, un adecuado registro de su uso como un aporte para la comprensión del funcionamiento de esta herramienta terapéutica y sus productos (endolisinas). Finalmente, ¿podrá la IA ayudar en la toma de decisiones?

El problema apremiante de la RAM impone la implementación rápida de diferentes estrategias. La revisión de Guzzi ha logrado familiarizarnos con este tipo de herramientas y despertará el interés de los lectores. Los datos disponibles sobre el uso compasivo en humanos apoyan la exploración inicial de la combinación de fagos

y antibióticos. Los recientes avances en purificación y formulación de fagos contribuirán a mejorar la eficacia y seguridad de esta terapia.

Probablemente no será la solución definitiva, pero es un abordaje de enorme interés para ser aplicado en el corto y mediano plazo en nuestro país a través de iniciativas colaborativas con diferentes actores (locales y de otros países): autoridades sanitarias, sociedades científicas, universidades, compañías farmacéuticas y grupos de trabajo como INVERA, en la desigual carrera contra la RAM.

Francisco Nacinovich

Jefe de Infectología, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

Director y cofundador de INVERA (Investigación en Resistencia a los Antibióticos)

María Inés Staneloni

Asesora en Control de Infecciones, Hospital Italiano de Buenos Aires

Miembro y Cofundadora de INVERA (Investigación en Resistencia a los Antibióticos)

Bibliografía

1. Baquero F, Garau J. Prudent use of antimicrobial agents: Revisiting concepts and estimating perspectives in a global world. *Enferm Infecc Microbiol Clin*.2010;28(8):487–488
2. O'Neill, J. (ed.). (2016). Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance. Available at: [http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20 cover.pdf](http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf)
3. Kirienko NV, Rahme L and Cho Y-H (2019) Editorial: Beyond Antimicrobials: Non-traditional Approaches to Combating Multidrug-Resistant Bacteria. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 9:343. doi: 10.3389/fcimb.2019.00343
4. Lloyd Czaplewski, Richard Bax, Martha Clokie, Mike Dawson, Heather Fairhead, Vincent A Fischetti, Simon Foster, Brendan F Gilmore, Robert E W Hancock, David Harper, Ian R Henderson, Kai Hilpert, Brian V Jones, Aras Kadioglu, David Knowles, Sigríður Ólafsdóttir, David Payne, Steve Projan, Sunil Shaunak, Jared Silverman, Christopher M Thomas, Trevor J Trust, Peter Warn, John H Rex. Alternatives to antibiotics—a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/>
5. Endersen I, O'Mahony J, Hill C, Ross RP, McAuliffe O, Coffey A. Phage therapy in the food industry. *Annu Rev Food Sci Technol* 2014; 5:327-49. DOI: 10.1146/annurev-food-030713-092415
6. Diallo, K.; Dublanchet, A. A Century of Clinical Use of Phages: A Literature Review. *Antibiotics* 2023, 12, 751. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040751>
7. Górski A, Miedzybrodzki R, Weber-Dabrowska B, Fortuna W, Letkiewicz S, Rogóż 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
8. Lopardo, Horacio Angel Fagoterapia: la multirresistencia nos obliga a revisar el pasado *Revista Argentina de Microbiología*, vol. 49, núm. 1, enero-marzo, 2017, pp. 1-2



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Viruses that kill bacteria: “Back to the Future”, 100 years later

“Who said everything is lost?

It won't be that easy, I know what happens...

It won't be as simple as I thought...”

Rodolfo “Fito” Páez (Argentine poet and composer)

Nearly a century after the discovery and subsequent development of antimicrobials, the dramatic problem of antimicrobial resistance (AMR) is a challenge that affects and expands across a broad ecosystem (human, animal and environmental health). Considering also that the discovery of new drugs has slowed down in the last 20 years, there is a growing interest in alternative approaches to mitigate the effects of AMR (1-4).

Known for more than 100 years, the development of phages has been overshadowed by the use of antibiotics. They are considered the most abundant biological entities on the planet, and are used in the food industry for the elimination of the main enteropathogenic bacteria (2, 4-6). In this issue of ASEI, Dr. Guzzi provides a detailed update (expected and necessary) on the characteristics of phages, in order to think about their role in the current context of AMR in Argentina and the region.

Phages have a bactericidal effect, with low influence on the intestinal microbiota, no cross-resistance to antibiotics and no tropism towards mammalian cells. Furthermore, their effects could extend to other microorganisms, such as adenoviruses and *Aspergillus* spp (6, 7). Its activity on the biofilm allows us to consider its use in infections that are difficult to resolve (cystic fibrosis, urinary tract infections associated with lithiasis or urinary devices, diabetic foot, among others). Oral administration would allow its use for gastrointestinal decolonization of resistant germs or selective decolonization in critically ill patients, and for the treatment of *C. difficile* infection.

Other possible uses are the cleaning of surfaces in the hospital environment and the sanitation of contaminated effluents. Considering the low environmental impact of phages, their use in animal health opens up prospects of interest. In short, their applications could be broad and widespread, appealing to resourcefulness and creativity.

However, certain questions still remain. If they are ubiquitous, do they act on the multidrug-resistant bacteria that contaminate effluents? Are there phages in the water and food we consume? What effect do they have on us, if any?

Among the technical aspects, the administration of suspensions obtained only by filtration (which do not remove all bacterial components) is a safety issue that could be circumvented with more precise manufacturing methods, as is the innate ability to transfer DNA from one bacterium to another, thus contributing to virulence and resistance factors. In relation to the determination of the so-called “phagogram,” some experts propose the creation of reference centers in each region, as well as phage libraries in each hospital in order to perform sensitivity tests, as it is the case today with antibiotics (4, 8). The probable superiority of phage combination over monotherapy, as well as anti-inflammatory versus pro-inflammatory effects (which could intervene in the inflammatory cascade of sepsis), are a matter of discussion. If administered systemically, are they safe for patients with different types of immune disorders? (6, 7)

As for their PK/PD characteristics, one may wonder how to maintain a sufficient amount of phages in the blood for long enough to treat bacteremia infections, or how many phages are needed to treat high-inoculum infections. Its interaction with the immune system is also linked to the development of neutralizing antibodies. Could the presence of the latter decrease the ultimate efficacy of phages? On the other hand, the active dose of orally administered phages may be reduced by gastric acidity and proteolytic activity.

The author announces phage therapy as an “alternative” to antibiotics. Further on, she firmly states her opinion that “bacteriophages stand as the best solution” to combat AMR. In this regard, some reflections are in order. It will be necessary to overcome several barriers: the acceptance among the medical community of the

“new-old” paradigm of phages; the accessibility of this therapy as a key point (although in Argentina there are several groups working on the subject for decades, especially in the food industry, who are willing to share their experience to apply in human health, in line with the translational approach in medical sciences); and the choice of this therapy as an “alternative” or complement to antibiotics will be evaluated according to the clinical situation. In this sense, it offers an interesting possibility in terms of “personalized medicine,” in which phage therapy could be a good example of this trend.

We join the reflection of certain authors who ask whether, in the current situation of AMR (we could also add: in impoverished countries with limited or heterogeneous access to new drugs, which are always expensive), it is still ethically acceptable not to use this tool in adequately evaluated scenarios. With less evidence than that which has existed on phages for more than 100 years, older drugs (e.g. colistin), which we learned about through their application, have been brought back into use. How much longer is it prudent to wait before getting down to phage therapy? In this regard, and in relation to regulatory aspects, multiple factors must be considered, but it would be desirable to facilitate compassionate use, for example, where the treatments administered have failed. Since they are biological entities, a regulation similar to those applied to live-attenuated viral vaccines could also be considered. From now on, an adequate record of its use is required as a contribution to the understanding of the functioning of this therapeutic tool and its products (endolysins). Lastly, will AI be able to help in the decision-making process?

The pressing problem of AMR calls for the rapid implementation of different strategies. Guzzi’s review has succeeded in making us become familiar with such tools and will spark the readers’ interest. Available data on compassionate use in humans support the initial screening of the combination of phage and antibiotics. Recent advances in phage purification and formulation will contribute to improve the efficacy and safety of this therapy.

It will probably not be the definitive solution, but it is an approach of great interest to be applied in the short and medium term in our country through collaborative initiatives with different actors (both local and from

other countries): health authorities, scientific societies, universities, pharmaceutical companies and working groups such as INVERA, in the unequal race against RAM.

Francisco Nacinovich

Head of Infectious Diseases, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

Director and co-founder of INVERA (Antibiotic Resistance Research)

María Inés Staneloni

Infection Control Advisor, Hospital Italiano de Buenos Aires

Member and co-founder of INVERA (Antibiotic Resistance Research)

References

1. Baquero F, Garau J. Prudent use of antimicrobial agents: Revisiting concepts and estimating perspectives in a global world. *Enferm Infecc Microbiol Clin*.2010;28(8):487–488
2. O'Neill, J. (ed.). (2016). Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance. Available at: [http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20 cover.pdf](http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf)
3. Kirienko NV, Rahme L and Cho Y-H (2019) Editorial: Beyond Antimicrobials: Non-traditional Approaches to Combating Multidrug-Resistant Bacteria. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 9:343. doi: 10.3389/fcimb.2019.00343
4. Lloyd Czaplewski, Richard Bax, Martha Clokie, Mike Dawson, Heather Fairhead, Vincent A Fischetti, Simon Foster, Brendan F Gilmore, Robert E W Hancock, David Harper, Ian R Henderson, Kai Hilpert, Brian V Jones, Aras Kadioglu, David Knowles, Sigríður Ólafsdóttir, David Payne, Steve Projan, Sunil Shaunak, Jared Silverman, Christopher M Thomas, Trevor J Trust, Peter Warn, John H Rex. Alternatives to antibiotics—a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/>
5. Endersen I, O'Mahony J, Hill C, Ross RP, McAuliffe O, Coffey A. Phage therapy in the food industry. *Annu Rev Food Sci Technol* 2014; 5:327-49. DOI: 10.1146/annurev-food-030713-092415
6. Diallo, K.; Dublanchet, A. A Century of Clinical Use of Phages: A Literature Review. *Antibiotics* 2023, 12, 751. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040751>
7. Górski A, Miedzybrodzki R, Weber-Dabrowska B, Fortuna W, Letkiewicz S, Rogóż 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
8. Lopardo, Horacio Angel Fagoterapia: la multirresistencia nos obliga a revisar el pasado *Revista Argentina de Microbiología*, vol. 49, núm. 1, enero-marzo, 2017, pp. 1-2



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>