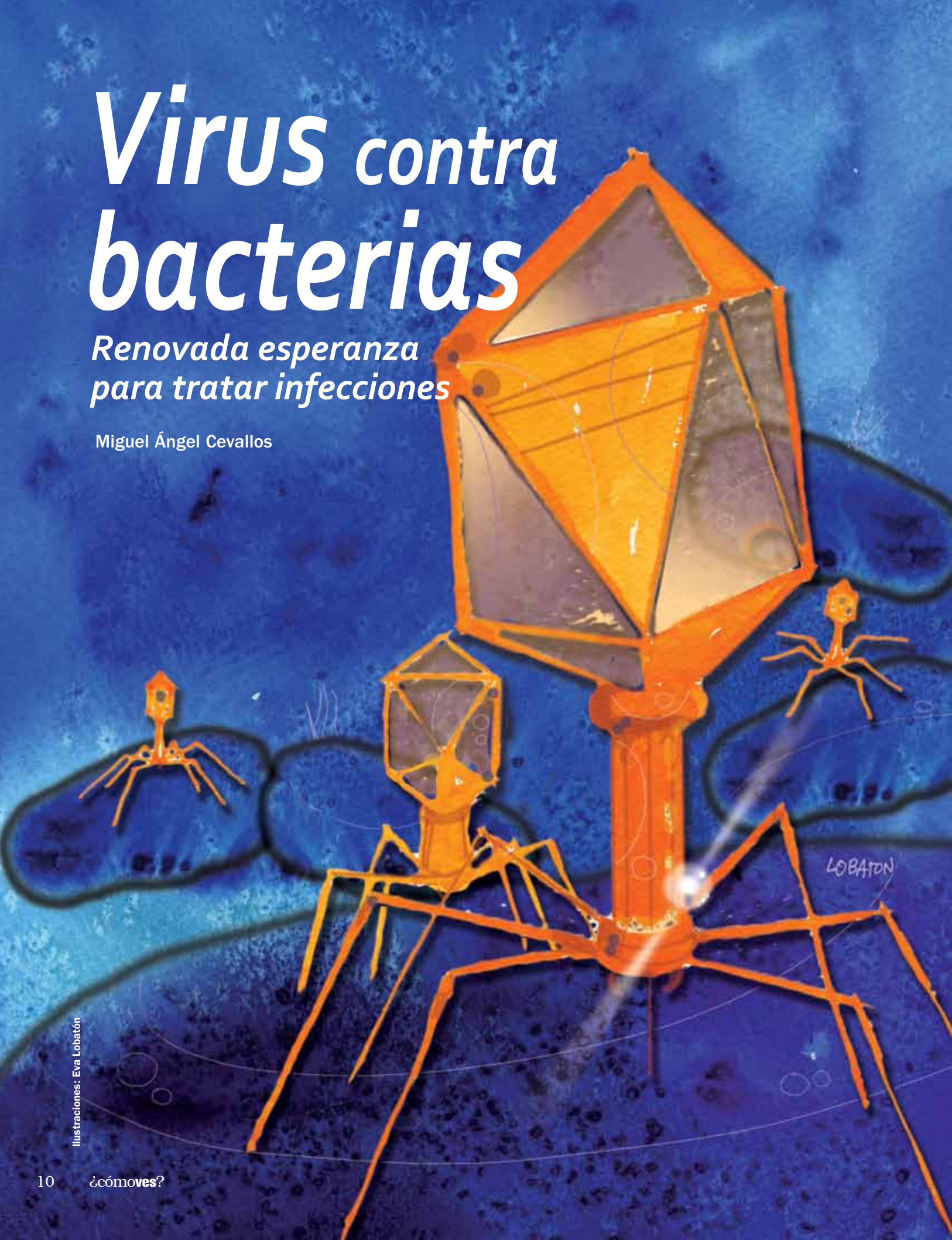


Virus contra *bacterias*

*Renovada esperanza
para tratar infecciones*

Miguel Ángel Cevallos



Ilustraciones: Eva Lobatón

Ha vuelto a surgir el interés en una terapia médica que el mundo occidental abandonó hace décadas en favor de los antibióticos. Los avances recientes en la biología molecular permitirán aprovecharla de manera mucho más amplia y eficaz.

Hace pocas semanas, navegando por el ciberespacio en busca de libros viejos, me encontré en eBay, a un precio irrisorio, la versión en inglés de un libro clásico de la época de oro de la microbiología escrito por el científico franco-canadiense Félix d'Herelle. El libro, publicado en 1926, se titula *Le Bactériophage et son Comportement* (El bacteriófago y su comportamiento). Una vez en mis manos, ojeándolo recordé las importantísimas aportaciones que hizo este hombre a la microbiología y, en general, a la ciencia. Posiblemente las de mayor trascendencia sean el descubrimiento de los bacteriófagos

—los virus que afectan y usualmente matan a las bacterias—, y el haber propuesto su utilización para combatir las infecciones de origen bacteriano, algo que el propio d'Herelle realizó con éxito.

Increíble abundancia

Los bacteriófagos, palabra que literalmente significa “comedores de bacterias”, son los entes biológicos más abundantes sobre la Tierra; hay quienes estiman que su número va de 1×10^{30} a 1×10^{32} y en conjunto pesan unos 1 000 millones de toneladas. Además los bacteriófagos

o fagos, como actualmente se acostumbra denominarlos, están presentes en todos los ecosistemas. Se ha calculado que en cada gramo de suelo puede haber unos 100 millones de fagos y que en un mililitro de agua de mar podríamos contar hasta un millón: esto significa que por cada célula que existe en este planeta hay por lo menos 10 fagos. Los fagos se clasifican en 13 familias y en unos 30 géneros, y se intuye que deben existir cerca de 10 millones de “especies” diferentes. Si bien todavía no conocemos con exactitud el papel que desempeñan en la naturaleza, conjeturamos que es esencial.

Los fagos son pequeñísimos, miden entre 20 y 200 nanómetros (el grosor de un cabello humano es de unos 80 000 nanómetros), y de estructura muy simple; una “cajita” de proteínas, normalmente de forma icosaédrica, que guarda en su interior el material genético, por lo general ADN aunque a veces es ARN. La cajita, o cápside en lenguaje técnico, suele tener además un cuello largo unido en su extremo inferior a un conjunto de fibras. Si quieres tener una imagen rápida de



cómo es un fago, imagina un diminuto balero con patas.

Los gustos de los fagos son exquisitos: cada “especie” de fago infecta exclusivamente a una especie bacteriana y en muchas ocasiones tan sólo a algunas de sus variedades. Como veremos más adelante, desde el punto de vista terapéutico, esto constituye a la vez su gran ventaja y su talón de Aquiles.

El ciclo de “vida” de los fagos puede ser de tres tipos: lítico, lisogénico y crónico. Los fagos líticos no tienen misericordia: cuando infectan a una bacteria se replican de manera explosiva en su interior, hasta que la bacteria literalmente revienta, liberando así la extensa progenie que alberga. Los fagos lisogénicos insertan su material genético en el de la bacteria que han infectado y ahí permanecen tranquilos, sin dar señales de su presencia incluso por muchas generaciones, hasta que detectan que su hospedero enfrenta una mala situación, como podría ser la escasez de alimento; entonces el material genético del fago se activa y comienza a producir rápidamente nuevos fagos hasta que la bacteria no puede más y se rompe en mil pedazos. Por último, los fagos que producen infecciones crónicas esclavizan a las bacterias para que produzcan nuevos fagos y los secreten al medio, sin poner en riesgo la vida de esas bacterias.

Éxito efímero

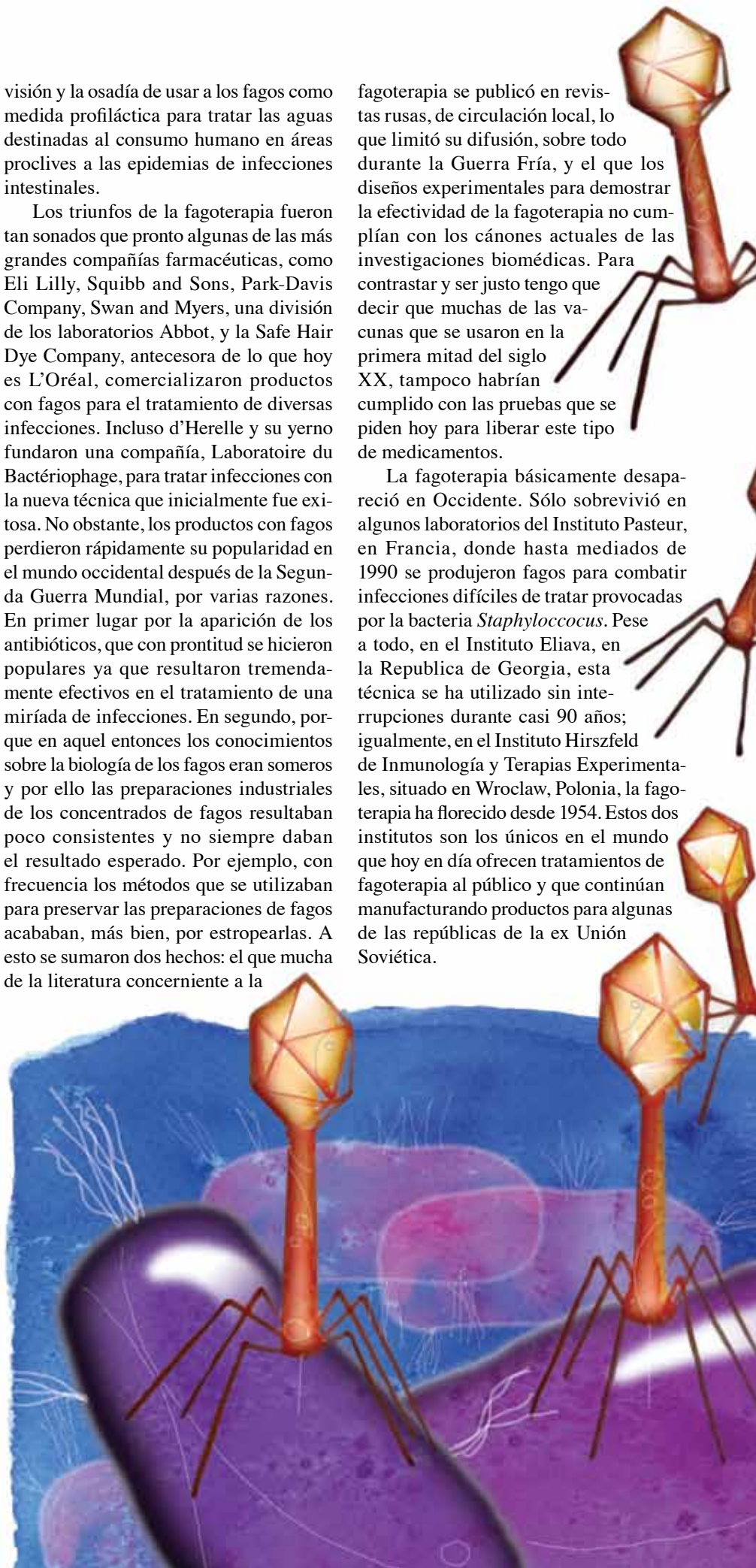
D’Herelle descubrió a los bacteriófagos en 1917 y muy pronto se dio cuenta que los fagos líticos podían usarse para el “control biológico” de las enfermedades infecciosas. En 1919 este investigador reportó que las disenterías bacterianas se podían tratar exitosamente con preparaciones de fagos concentrados, todo un logro pues en la época previa al descubrimiento de los antibióticos este tipo de infecciones era una de las causas más comunes de muerte en seres humanos. La fagoterapia, nombre que se usa actualmente para describir esta técnica, tuvo impresionantes éxitos en las primeras décadas del siglo pasado: d’Herelle y otros investigadores lograron curar el cólera, muchas heridas y quemaduras purulentas e incluso infecciones oculares; también hubo reportes de éxitos asombrosos en el tratamiento de septicemias e incluso de la mismísima peste bubónica. Es más, d’Herelle tuvo la

visión y la osadía de usar a los fagos como medida profiláctica para tratar las aguas destinadas al consumo humano en áreas proclives a las epidemias de infecciones intestinales.

Los triunfos de la fagoterapia fueron tan sonados que pronto algunas de las más grandes compañías farmacéuticas, como Eli Lilly, Squibb and Sons, Park-Davis Company, Swan and Myers, una división de los laboratorios Abbot, y la Safe Hair Dye Company, antecesora de lo que hoy es L’Oréal, comercializaron productos con fagos para el tratamiento de diversas infecciones. Incluso d’Herelle y su yerno fundaron una compañía, Laboratoire du Bactériophage, para tratar infecciones con la nueva técnica que inicialmente fue exitosa. No obstante, los productos con fagos perdieron rápidamente su popularidad en el mundo occidental después de la Segunda Guerra Mundial, por varias razones. En primer lugar por la aparición de los antibióticos, que con prontitud se hicieron populares ya que resultaron tremendamente efectivos en el tratamiento de una miríada de infecciones. En segundo, porque en aquel entonces los conocimientos sobre la biología de los fagos eran someros y por ello las preparaciones industriales de los concentrados de fagos resultaban poco consistentes y no siempre daban el resultado esperado. Por ejemplo, con frecuencia los métodos que se utilizaban para preservar las preparaciones de fagos acababan, más bien, por estropearlas. A esto se sumaron dos hechos: el que mucha de la literatura concerniente a la

fagoterapia se publicó en revistas rusas, de circulación local, lo que limitó su difusión, sobre todo durante la Guerra Fría, y el que los diseños experimentales para demostrar la efectividad de la fagoterapia no cumplieran con los cánones actuales de las investigaciones biomédicas. Para contrastar y ser justo tengo que decir que muchas de las vacunas que se usaron en la primera mitad del siglo XX, tampoco habrían cumplido con las pruebas que se piden hoy para liberar este tipo de medicamentos.

La fagoterapia básicamente desapareció en Occidente. Sólo sobrevivió en algunos laboratorios del Instituto Pasteur, en Francia, donde hasta mediados de 1990 se produjeron fagos para combatir infecciones difíciles de tratar provocadas por la bacteria *Staphylococcus*. Pese a todo, en el Instituto Eliava, en la República de Georgia, esta técnica se ha utilizado sin interrupciones durante casi 90 años; igualmente, en el Instituto Hirsfeld de Inmunología y Terapias Experimentales, situado en Wrocław, Polonia, la fagoterapia ha florecido desde 1954. Estos dos institutos son los únicos en el mundo que hoy en día ofrecen tratamientos de fagoterapia al público y que continúan manufacturando productos para algunas de las repúblicas de la ex Unión Soviética.



Resistencia peligrosa

Desde el final de la Segunda Guerra Mundial hasta el día de hoy, nuestra principal línea de defensa contra las infecciones bacterianas son los antibióticos. En un principio parecían una poción mágica, ya que en pocos días curaban casi cualquier infección. Sin embargo, como se abusó de ellos, pronto las bacterias empezaron a desarrollar mecanismos para contrarrestar los embates de estos medicamentos.

De hecho, las bacterias que circulan en nuestro ambiente, sean patógenas o no, son resistentes a un abanico cada vez más amplio de antibióticos. Por cada antibiótico que ha salido al mercado, las bacterias han desarrollado en pocos años un mecanismo de resistencia que demerita su utilidad. Ahora se pueden encontrar bacterias en los hospitales que son esencialmente resistentes a todos nuestros antibióticos. Lo que es peor, los genes que les permiten a las bacterias defenderse de los antibióticos tienen la capacidad de transmitirse eficientemente de una especie bacteriana a otra. Por ello, las autoridades de salud de todo el mundo, incluido México, están intentando legislar para que los antibióticos se usen de manera adecuada y podamos gozar por mucho más tiempo de las virtudes curativas de estos antimicrobianos.

El surgimiento de bacterias patógenas multirresistentes es uno de los motivos por los cuales ha vuelto el interés en la fagoterapia. El conocimiento que tenemos

ahora de la biología molecular básica de los fagos nos está permitiendo desarrollar técnicas mucho más adecuadas para seleccionar mejores fagos, prepararlos de mejor manera y evaluarlos con los mejores protocolos biomédicos, con todo lo cual nos será posible diseñar procedimientos más eficientes para combatir las infecciones. No dudo que pronto tendremos en las farmacias preparaciones de fagos para combatir muchas de las enfermedades bacterianas más comunes.

Las dos caras de los antibióticos

Es evidente que, en su mayor parte, las poblaciones humanas son cada vez más longevas; esto se debe a que tienen acceso a los antibióticos, las vacunas y medidas de higiene tales como tener agua potable en los hogares. Para visualizar esto en una correcta perspectiva quizá baste decir que los mexicanos, en la década de los años 40, antes de la aparición de los antibióticos en el mercado, teníamos una esperanza de vida de aproximadamente 55 años en las zonas urbanas y de hasta 15 años menos en las zonas rurales. En esa época, el 70% de las muertes se debían a infecciones, enfermedades parasitarias y males respiratorios. Hoy en día, nuestra esperanza de vida es de aproximadamente 76 años y las tres causas principales que nos arrastran a la tumba son los males cardiovasculares, las complicaciones de la diabetes y el cáncer: las infecciones ya no son una causa preponderante de muerte gracias a los tratamientos con antibióticos.

Una de las grandes ventajas de los antibióticos es que suelen ser muy eficientes matando a una amplia variedad de bacterias. De hecho, es una práctica común que el médico recete antibióticos cuando el paciente padece infecciones agudas, incluso antes de saber cuál es la identidad del agente infeccioso. Si los antibióticos se toman como el médico los receta, en frecuencia y temporalidad, los tratamientos suelen contrarrestar con agilidad las infecciones. No obstante, la causa más frecuente de que esta estrategia falle es que la bacteria patógena sea resistente al antibiótico, problema que, como ya he mencionado, es cada vez más común.

Es evidente que una de las estrategias a seguir consiste en el desarrollo de nuevos antibióticos, pero aun así, la experiencia nos dice que una vez que sale un antibiótico al mercado, sólo es cuestión de tiempo para que las bacterias generen resistencia contra él. Por ello, el interés de la industria farmacéutica no siempre se centra en generar nuevos antibióticos, como debiera, porque es muy costoso y el precio de éstos en el mercado suele ser, en proporción, relativamente bajo: en otras palabras, para las grandes compañías por lo general no es un buen negocio y por ello prefieren redoblar sus esfuerzos en la investigación de otro tipo de medicamentos.

No obstante sus bondades, los antibióticos tampoco están exentos de provocar ciertos problemas colaterales; al ser fármacos de amplio espectro suelen aniquilar no sólo a las bacterias patógenas, sino a nuestra necesarísima flora intestinal (ver *¿Cómo ves?* No. 106), lo cual puede ocasionar malestares digestivos y además favorecer infecciones secundarias provocadas por la *non grata* bacteria *Clostridium difficile* que producen desde una diarrea moderada hasta una peligrosa inflamación del colon.

Múltiples aplicaciones

Los fagos líticos pueden tornarse en una herramienta valiosísima para combatir bacterias patógenas y en especial a las resistentes a los antibióticos. Sin embargo, como todo en esta vida, la fagoterapia tiene sus pros y sus contras. Los fagos son extraordinariamente específicos ya que sólo pueden destruir un número muy restringido de especies bacterianas y con frecuencia sólo a ciertos representantes



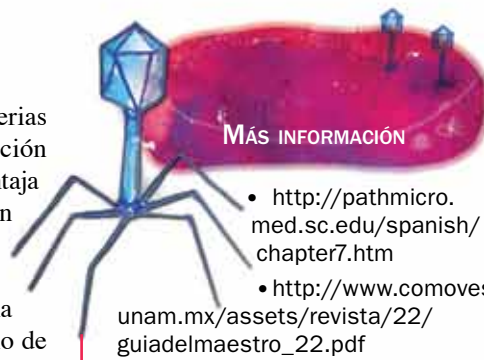
dentro de una especie. Atacan únicamente a las bacterias patógenas para las que fueron seleccionados y son completamente inertes frente a otras bacterias como las que se encuentran presentes en nuestra flora intestinal. Por esta misma razón, es muy importante determinar si la bacteria responsable de la infección de un paciente es sensible al fago que se pretende utilizar para combatirla. Para minimizar este problema y potenciar la utilidad de la fagoterapia se prefiere utilizar cócteles de fagos y así asegurarse que en la preparación haya alguno que sea efectivo en el combate de la infección.

Otra de las grandes ventajas que los fagos tienen sobre los antibióticos es que su actividad curativa se incrementa precisamente en los lugares donde más se necesita: en los focos de infección. Lo anterior se debe a que basta que un solitario fago infecte a una bacteria para que se inicie una especie de reacción en cadena de producción de fagos que se extingue en el

momento en el que ya no existan bacterias susceptibles al fago. Esta reproducción auto limitada es también una gran ventaja adicional de los fagos: cuando dejan de ser útiles desaparecen. En contraste, la eficacia de los antibióticos depende de que éstos lleguen, de forma pasiva y en la dosis adecuada, al sitio de la infección.

Las bacterias también pueden volverse resistentes a los fagos que los atacan, pero como éstos se replican, pueden generar fagos mutantes que contrarresten la resistencia de la bacteria. Es decir, en todo momento podemos seleccionar fagos mutantes que maten a las bacterias resistentes al fago inicial, minimizando así el problema. Otra característica fundamental de la fagoterapia es que es mucho más fácil seleccionar un fago que desarrollar un nuevo antibiótico, lo que abarata enormemente los gastos de investigación y de desarrollo; por ende, se podrá ofrecer un buen producto al público a precios competitivos.

Los experimentos clínicos piloto que se están realizando con un número limitado de pacientes han dejado entrever que la combinación de antibióticos con la fagoterapia es lo que da mejores resultados en el combate a las infecciones. Esto apunta a que en el futuro van a prosperar las terapias combinadas.



- <http://pathmicro.med.sc.edu/spanish/chapter7.htm>
- http://www.comoves.unam.mx/assets/revista/22/guidelmaestro_22.pdf
- Escobar Briones Elva y Rubio Godoy Miguel, "Virus: entre la vida y la muerte", *¿Cómo ves?*, No. 22

Hoy en día los protocolos de investigación clínica son muchísimo más rigurosos de lo que eran en el pasado y en este momento sólo se permiten estudios clínicos con fagos para evaluar su eficacia en infecciones graves de piel y músculo. Por ahora se han postergado todas aquellas investigaciones que impliquen la introducción de fagos por vía intravenosa, por temor a que los fagos despierten una respuesta de nuestro sistema inmune que limite la eficacia de estos virus. Indudablemente, antes de cualquier decisión se tiene que evaluar experimentalmente si el sistema inmune compromete o no la eficacia de la fagoterapia.

La brillante idea de d'Herelle de utilizar fagos para controlar bacterias no se reduce sólo al ámbito de la medicina humana, sino que puede aplicarse a muchos otros campos. En este momento existen decenas de nuevas compañías que están desarrollando productos con aplicaciones novedosas muy interesantes que van más allá de sus propósitos iniciales. En el mercado ya existen productos con base en fagos enfocados a la medicina veterinaria o diseñados para eliminar bacterias patógenas de nuestros alimentos, e incluso para combatir infecciones en plantas de interés agrícola, por ejemplo los jitomates.

Hay también grupos de investigación interesados en modificar fagos con métodos de ingeniería genética para que se puedan utilizar como vacunas o en el combate al cáncer. Este renovado interés en los fagos me permite asegurar que en los próximos años veremos un merecido renacimiento de la investigación, tanto básica como aplicada, de estas minúsculas criaturas. 🐞

Miguel Ángel Cevallos, frecuente colaborador de *¿Cómo ves?*, es doctor en investigación biomédica básica. Trabaja en el Centro de Ciencias Genómicas de la UNAM.

