

# "UN VIRUS ME SALVÓ LA VIDA"

## FAGOS, LA ÚLTIMA ESPERANZA CONTRA LAS SUPERBACTERIAS

Las infecciones resistentes a los antibióticos matan ya a tantas personas como los accidentes de tráfico. Y, en breve, a tantas como el cáncer. ¿Es inevitable? Unos virus llamados 'bacteriófagos' pueden ser la respuesta definitiva contra las superbacterias.

POR  
FERNANDO GOITIA / FOTOGRAFÍA:  
PAU COLL



### CÓCTEL SALVADOR

Anna Yuste fue infectada por una superbacteria que le comió los pulmones. Tras un trasplante en el Vall d'Hebron, la doctora Cristina Berastegui eliminó el patógeno con un cóctel de fagos.

**A** NNA YUSTE tenía 20 años cuando una bacteria, *Mycobacterium abscessus*, comenzó

a destruir sus pulmones. A pesar de su fibrosis quística, había llevado hasta entonces una vida relativamente normal. Cuando el patógeno comenzó a colonizar sus órganos, sin embargo, todo se vino abajo. «Me dieron antibióticos, ni sé cuántos, de todo —relata ocho años después—, pero la bacteria resistía». Y así transcurrió su vida hasta que el progresivo deterioro pulmonar se aceleró y la medicina, finalmente, se quedó sin balas. O, según la descripción facultativa, «enfermedad respiratoria terminal sin alternativa terapéutica».

El golpe fue demoledor. Solo un trasplante podría salvarle la vida... o no. Los fármacos inmunosupresores, obligatorios para evitar el rechazo a unos nuevos órganos, debilitarían su ya castigado sistema inmune. Y con una bacteria multirresistente ¿cuánto tardaría en infectarlos? Y, entonces, ¿qué? ¿Otro trasplante?

La literatura médica no invitaba al optimismo. Casos como el suyo describían recidivas de *Mycobacterium abscessus* tras el trasplante y muerte, como mucho, en un año. Anna lo asumió: estaba llamada a ser una víctima más de las superbacterias, esos patógenos inmunes a los antibióticos que matan a 1,3 millones de personas cada año; como los accidentes de tráfico. Y que, de no ponerse remedio, serán diez millones en 2050; como el cáncer hoy. Estamos, advierte la OMS, ante «una de las mayores amenazas a las que se enfrenta la humanidad». —————>

## LOS PRIMEROS FAGOS ESPAÑOLES

El Grupo de Virología Ambiental y Biomédica (Valencia) cuenta con «los primeros fagos terapéuticos producidos en España», revela su directora, Pilar Domingo-Calap. A falta de validación, esperan administrárselos en breve a tres pacientes con infecciones bacterianas.



Pero hay esperanza. Y está depositada en unos virus. Sí, ha leído bien: virus. 'Bacteriófagos' los llaman y son capaces de acabar con bacterias de todo tipo, incluidas estas tan puñeteras, sin dañar a los humanos. Y los hay a patadas: unos  $10^{31}$ . No hay entidad biológica más abundante en la Tierra. Y, mejor aún, son diez por cada bacteria. Es decir, todo patógeno tiene su depredador en forma de fago (su denominación abreviada). Basta con hallar el adecuado. Se buscan allí donde hay bacterias: en aguas residuales, cuevas, el mar, el campo... Ubicuidad ambiental que facilita su obtención y purificación. Muchos viven, incluso, en nuestro organismo. Protegiéndonos. Los «virus buenos» los llaman. Y a ellos se encomendó Anna Yuste.

Al pasar su caso a la Unidad

de Trasplantes del Hospital Universitari Vall d'Hebron, en Barcelona, el destino puso en su camino a la neumóloga Cristina Berastegui. Al examinarla, la doctora recordó un artículo leído meses antes en *Nature*, la revista científica más prestigiosa del mundo. «Un grupo en Estados Unidos había conseguido eliminar *Mycobacterium abscessus* en una trasplantada pulmonar con un cóctel de fagos —cuenta—. Contacté con ellos y les pregunté si tenían disponible una combinación similar contra la bacteria de mi paciente».

Una muestra del esputo de Anna partió entonces hacia un laboratorio de la Universidad de Pittsburgh, donde el biotecnólogo Graham Hatfull —eminencia mundial en la materia— gestiona la mayor colección de bacteriófagos

del planeta: más de 15.000. Fue analizada allí, enfrentada a fagos para determinar la combinación capaz de vencer a la infección de Anna y, finalmente, Berastegui tuvo su respuesta. «La tenían —concluye la neumóloga del Vall d'Hebron—. Y nos la podían enviar».

Para entonces, Anna —20 por ciento de función pulmonar, oxígeno asistido las 24 horas— ya sentía la muerte en los talones. Con la opción de Pittsburgh en la mano, el Comité de Trasplantes del hospital catalán concedió prioridad cero a la paciente. Tres días después entraba al quirófano, cinco más tarde dejaba la UCI; al cabo de un mes regresaba a casa. «Me sentía de maravilla», recuerda Anna. Hasta que la dichosa bacteria reapareció.

Entre papeleos, protocolos, autorizaciones, trámites aduaneros y burocracias varias, pasaron meses hasta que Yuste pudo recibir su

primera dosis. Con la infección diseminada, se le inyectó el cóctel directo al torrente sanguíneo. Primero en el hospital: una semana, dos veces al día. Al no aparecer efectos adversos, prosiguió el tratamiento en su casa. Ella misma, licenciada en Enfermería pese a su dolencia, se los inyectó durante más de un año. Análisis recurrentes revelaron el progresivo declinar de la bacteria hasta que, un buen día de 2021, el sueño de Anna se hizo realidad. Ni rastro de *Mycobacterium abscessus* en su cuerpo. Por primera vez en España, una bacteria había sido eliminada con fagoterapia.

### DEMASIADO TARDE

Casos como el de Anna van haciéndose cada vez más visibles en el mundo. Un estudio previo a la covid —del Hospital Militar Reina Astrid de Bruselas— recopiló experiencias de 2250 pacientes en distintos países. En cuatro de cada cinco procesos se produjeron mejorías y con escasos, leves y temporales efectos adversos. El

## EL DEPREDADOR DE BACTERIAS

Viriones de fagos en el laboratorio de Pilar Domingo-Calap, en la Universidad de Valencia. Se aprecian la cabeza —contiene su ADN— y la cola. Con esta última detectan la bacteria, penetran con una enzima su carcasa protectora, la parte que menos posibilidades tiene de mutar, y se multiplican hasta hacerla estallar.

## ENZIBIÓTICOS, EL ARMA DEFINITIVA

Telum Therapeutics es la única empresa española que desarrolla enzibióticos, productos con enzimas de fagos modificadas para hacerlas más potentes y evitar resistencias. Trabajan contra siete bacterias calificadas de muy peligrosas por la OMS. «En seis años podríamos llegar al mercado —dice su CEO, Roberto Díez—. O antes... si hubiera más financiación».



problema es que, en muchos casos, la acción de los fagos llega tarde, ya que, a excepción de unos pocos países de la antigua esfera soviética, es una herramienta terapéutica solo autorizada para uso compasivo. Es decir, como último recurso.

La propia doctora Berastegui trató a otro paciente con bronquiectasias que, pese a recibir un cóctel de bacteriófagos contra otra bacteria y eliminarla, falleció. «Los fagos tampoco hacen milagros —subraya la neumóloga—. Piensa que el trasplante ya es un último recurso

y algo tremendamente complejo; y, en este caso, la fagoterapia no fue suficiente para detener el curso de su enfermedad».

Son situaciones que indignan al microbiólogo Pedro García, gran referencia nacional tras dedicar 44 años a investigar fagos en el Centro de Investigaciones Biológicas, del CSIC. «Es absurdo esperar a que la vida de un paciente llegue al límite antes de que se nos autorice a tratar su enfermedad», sentencia.

En Europa, apenas Bélgica permite el uso de fagos como

**SOLO UN TRASPLANTE PODRÍA SALVARLE LA VIDA..., AUNQUE LA BACTERIA NO TARDARÍA EN INFECTARLE LOS PULMONES NUEVOS**



## LA REVOLUCIÓN QUE NO PUDO SER

Félix d'Herelle, microbiólogo del Instituto Pasteur, creó la fagoterapia en 1917, propiciando así una revolución que mejoró el tratamiento contra las infecciones bacterianas. Los fagos parecían llamados a triunfar, pero los hallazgos de Fleming sobre la penicilina, en 1928, frenaron su uso en favor de los antibióticos.

medicamento personalizado que puede ser prescrito sin que el paciente se halle al borde de la muerte. De momento, solo están disponibles en el Reina Astrid, adonde llegan peticiones constantes de pacientes extranjeros. «Reciben unas 200 al año, pero no dan abasto —informa la microbióloga Pilar García, coordinadora de Fagoma, red de investigadores, adscrita al CSIC, que agrupa a los 22 laboratorios, centros tecnológicos y empresas que se dedican al campo de los fagos en España—. Muchos pacientes españoles se van allí porque aquí, aunque las autoridades sanitarias están cada vez más receptivas, los fagos solo están

autorizados para uso compasivo».

Apenas hay cinco países en el mundo —Rusia, Polonia, Kazajistán, Eslovaquia y Georgia— donde el uso de fagos está integrado en el sistema sanitario. Y es así desde tiempos de Stalin. Porque los fagos no son, en realidad, algo nuevo. Los describió como una «sustancia capaz de matar bacterias» el bacteriólogo británico Frederick Twort en 1915. Aunque fue el microbiólogo francés Félix d'Herelle quien, en 1917, vio que se trataba de virus, acuñó el término 'bacteriófago' y desarrolló la fagoterapia.

El hallazgo propició toda una revolución médica y en muchos

países, incluido Estados Unidos, se llegaron a comercializar productos fágicos para uso clínico. Se trataron así dolencias como peste, cólera, peritonitis, infecciones cutáneas, abscesos... Parecían llamados a protagonizar una historia de éxito, pero, en 1928, Alexander Fleming describió los efectos antibacterianos de la penicilina, y el triunfo de los antibióticos frenó en seco el uso de los fagos en Occidente.

La Segunda Guerra Mundial hizo el resto al universalizar los antibióticos: herramientas capaces de matar un amplio espectro de bacterias en campos de batalla donde resultaba imposible saber qué patógenos infectaban a cada

soldado. Tan solo los países de la esfera soviética, donde millones de personas han sido tratadas con fagos, mantuvieron sus aplicaciones clínicas, sin renunciar por otro lado a las ventajas de los antibióticos.

## PEREGRINAR POR FAGOS

Hoy, el Instituto Eliava de Tbilisi (Georgia) personifica ese legado. Fundado en 1923 por George Eliava, científico que trabajó en el Pasteur de París con D'Herelle, fue el primer centro terapéutico y de investigación del mundo dedicado a los fagos. Un siglo después, se le atribuye la reactivación del interés por los fagos porque, tras esquivar el cierre por el colapso de la URSS, comenzó a publicitar sus progresos.

Tarea ingrata que apenas obtuvo frutos hasta iniciado el siglo XX, cuando Occidente empezó a temer de verdad a las superbacterias. En 2001, el instituto recibió a su primer paciente foráneo tras participar en un congreso científico en Montreal. El enfermo presentaba una infección ósea (osteomielitis) provocada por una bacteria a prueba de antibióticos. Poco después, la noticia del triunfo de los fagos recorrió la comunidad científica y, de pronto, desesperados de medio mundo comenzaron a peregrinar a Tbilisi —3900 euros cuestan hoy diagnóstico y fagoterapia; 1400 más si el fago ha de ser cultivado— en busca de una última esperanza.

«La cuestión ahora —señala el microbiólogo Pedro García— es que no haya que irse hasta Tbilisi para salvar la vida. Las autoridades sanitarias y las agencias que aprueban los medicamentos deben regular ya el uso de fagos. Están en juego miles de vidas humanas». ■

# TODA BACTERIA TIENE SU DEPREDADOR EN FORMA DE VIRUS, BASTA CON HALLAR EL MÁS ADECUADO PARA COMBATIRLA