

Bacteriófagos: la prometedora solución para la resistencia antimicrobiana

Celia Inmaculada Atalaya Rey

Resumen—La resistencia antimicrobiana es una de las principales amenazas para la salud pública actual y junto a la expansión de bacterias multirresistentes a nivel mundial ha propiciado la escasez de antibióticos eficaces. Se están llevando a cabo investigaciones prometedoras para el desarrollo de nuevas terapias alternativas al tratamiento convencional, entre las que destaca el uso de bacteriófagos para la terapia fágica o el uso de enzimas provenientes de estos virus.

Palabras Claves— Bacteriófagos, Bacterias superresistentes, Endolisinas, Resistencia antimicrobiana, Terapia fágica.

1. INTRODUCCIÓN

El último análisis exhaustivo sobre el impacto global de la resistencia antimicrobiana (RAM) publicado en *The Lancet* y realizado por Murray y colaboradores (2022) indica que en 2019, más de 1.2 millones de personas a nivel mundial murieron debido a infecciones causadas por bacterias resistentes a antibióticos. Estos datos superan con creces las muertes anuales registradas por enfermedades como la malaria o el SIDA, que tan solo en 2019 fueron responsables de 860000 y 640000 muertes, respectivamente. Además, de forma indirecta, las infecciones causadas por estas bacterias resistentes fueron partícipes 4.95 millones de muertes. Otro estudio realizado anteriormente por Jim O'Neill (2016) ya afirmaba que si no se interviene en esta situación, la cifra de vidas que se cobrará la RAM ascenderá hasta los 10 millones anuales en el año 2050, mucho más letal que el cáncer. Por todo esto, la organización mundial de la salud (OMS) ha declarado la resistencia antimicrobiana como una de las 10 principales amenazas de salud pública a la que actualmente hacemos frente a nivel mundial [3].

La aparición de RAM se remonta a las primeras aplicaciones de tratamientos antimicrobianos en el siglo XX, pero este problema se ha agravado por múltiples razones como el uso excesivo e inadecuado de antibióticos, tanto en humanos como en animales, o la falta de medidas de prevención y control de infecciones. Debido a la amenaza que supone la RAM, se están invirtiendo numerosos recursos en el descubrimiento de nuevos medicamentos, además de concienciar a la población del uso adecuado de los medicamentos ya existentes para no empeorar la situación en la medida de lo posible. Como se ha mencionado anteriormente, uno de los detonantes del panorama actual es el abuso de antibióticos, concretamente en el tratamiento de infecciones livianas, lo cual ha favorecido la aparición de bacterias resistentes y la reducción de la eficiencia de medicamentos frente a otras infecciones de mayor gravedad. Todo esto implica que, infecciones comunes que antes eran tratables – como infecciones de las vías respiratorias inferiores y del torrente sanguíneo – ,

hoy en día sean responsables de cuantiosas pérdidas de vidas [1]. Las siete bacterias resistentes a antibióticos implicadas en más muertes por RAM son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Mycobacterium tuberculosis*. En la figura 1 se muestra la representación gráfica del impacto global de la resistencia a uno de los antibióticos más utilizados, los carbapenémicos, por parte de la bacteria nosocomial *A. baumannii* [1].

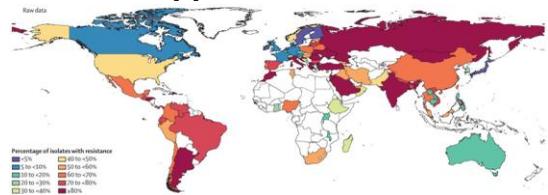


Fig. 1. Incidencia de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos a nivel mundial [1].

2. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

2.1. Resistencia antimicrobiana (RAM)

La RAM es la presencia de resistencia a los medicamentos antimicrobianos en agentes infecciosos, como bacterias, virus, hongos y parásitos, y puede ser inherente o adquirida por el uso inadecuado de los medicamentos (CDC).

Los antibióticos tienen como principal objetivo eliminar las bacterias infecciosas, pero en algunos casos las bacterias pueden ser resistentes y sobrevivir. Estas bacterias resistentes a antibióticos se multiplican y pueden transmitir su resistencia a otras que antes no poseían esta capacidad de forma intrínseca. Es decir, las bacterias están continuamente desarrollando nuevas estrategias de defensa o mecanismos de resistencia para evadir el efecto de los antibióticos. El ADN bacteriano contiene información para la síntesis de proteínas específicas que determinan mecanismos de resistencia de la bacteria, los cuales pueden variar con el tiempo y aumentar la resistencia. La gravedad de estos mecanismos está en que estas bacterias resistentes pueden transmitir sus genes de resistencia a otras bacterias que no hayan sido expuestas previamente

a antibióticos, expandiendo así la resistencia incluso sin haber usado el antibiótico. En los casos más extremos, se encuentran bacterias resistentes a todos los antibióticos disponibles en el campo clínico, ya que estas contienen la combinación adecuada de estos genes de resistencia que las hacen intratables [4]. Existen diferentes tipos de antibióticos entre los que encontramos penicilinas, sulfonamidas, fluoroquinolonas, carbapenémicos y tetraciclinas, entre otros. Cada uno de estos antibióticos tiene una forma de acción y diana diferente, por lo que las bacterias pueden desarrollar diferentes formas de resistencia como:

1. Desarrollo de nuevos procesos celulares que no utilicen las dianas atacadas por el antibiótico
2. Modificación o degradación del antibiótico con enzimas bacterianas
3. Restricción del acceso del fármaco modificando las vías de acceso o limitando el número de entradas del fármaco
4. Uso de bombas de expulsión de antibióticos
5. Modificación de la diana del antibiótico para evitar que este pueda interaccionar con ella

Las bacterias supervivientes que desarrollan resistencia pueden dar lugar a que estos mecanismos de resistencia se hereden de generación en generación o incluso pueden pasar directamente de una bacteria a otra mediante elementos genéticos móviles: plásmidos, transposones y bacteriófagos [4].



Fig. 2. Placas de cultivo bacteriano en presencia de discos con varios antibióticos. A la izquierda, una placa con varios halos de inhibición causados por los antibióticos probados, mientras que a la derecha no se aprecian apenas halos de inhibición, mostrando cepas resistentes a los medicamentos utilizados. Fuente: Science History Images/Alamy

2.2. Bacterias superresistentes

Aunque la aparición de cepas bacterianas resistentes a ciertos antibióticos se remonta a varias décadas pasadas, en los últimos años estas bacterias están pasando a ser llamadas superbacterias, ya que han conseguido desarrollar resistencia a todos los antibióticos disponibles en la actualidad. Estas superbacterias pueden propagarse a través de países y continentes a través de personas, animales y bienes, por lo que es muy difícil controlar su expansión.

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) establece una clasificación en función de la gravedad de la amenaza que suponen estas bacterias superresistentes. En la clasificación más urgente encontramos *Acinetobacter* resistente a carbapenémicos, *Candida auris*, *Clostridioides difficile*, *Enterobacterales* resistente a carbapenémicos y *Neisseria gonorrhoeae*. En la siguiente

categoría de gravedad encontramos otra serie de bacterias que causan infecciones muy comunes como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Salmonella serotype Typhi* o *Pseudomonas aeruginosa* [4].

2.3. Nuevas terapias en desarrollo alternativas a los antibióticos convencionales

Como se ha mencionado anteriormente, la presencia de RAM en nuestra sociedad tiene un grave impacto en la salud a nivel mundial, además de afectar de forma indirecta a otros procesos clínicos como cirugías y quimioterapia, ya que en este tipo de tratamientos es fundamental el control de infecciones, por lo que, sin antibióticos eficaces, los pacientes afectados corren un mayor riesgo. Los avances en biotecnología, ingeniería genética y química sintética las ramas de la ciencia que abren paso hacia la búsqueda y desarrollo de terapias que sustituyan a los antibióticos para solventar este problema sanitario. Actualmente existen varias alternativas en la naturaleza, sin embargo, la dificultad reside en implementarlas al uso clínico. Entre ellas encontramos bacteriófagos, anticuerpos, vacunas, probióticos, péptidos antimicrobianos y técnicas de modificación genética como CRISPR-Cas, estando la mayoría de ellas bajo ensayos clínicos [4], [5].

3. BACTERIÓFAGOS COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA

3.1. Bacteriófagos

Los bacteriófagos o fagos son entidades biológicas sin vida, es decir, una clase de virus muy simple, pero de una gran diversidad, y consisten en ADN o ARN contenido dentro de una cápsula proteica. Como todos los virus, estos fagos no pueden reproducirse por sí mismos, siendo totalmente dependientes de la bacteria huésped para poder sobrevivir. Para ello, estos fagos se unen a receptores específicos en la superficie de la célula bacteriana e inyectan su material genético dentro de la célula huésped. Una vez inyectado su material genético, este puede incorporarse al genoma bacteriano y reproducirse verticalmente de la célula original a las células hijas, o puede hacerse con el control de la maquinaria de replicación de la célula infectada y producir una nueva generación de fagos que serán liberados lisando la célula. Estos son los dos posibles ciclos de vida que siguen los bacteriófagos, conocidos respectivamente como ciclo lisogénico y ciclo lítico [6].

La especificidad de los fagos está en que muchos de ellos solo pueden infectar aquellas bacterias cuyas células presenten el receptor específico, por lo que la especificidad de huésped cambia entre fagos, que pueden ser específicos de cepas o al contrario, ser capaces de infectar una gran variedad de cepas e incluso géneros [6]. Estos fagos tienen un gran futuro como posible fármaco, ya que pueden inhalarse, inyectarse, ingerirse o aplicarse directamente sobre la piel. Además, cuentan con la ventaja de su especificidad, por lo que solo interaccionan con las bacterias causantes de la enfermedad para la que están dirigidas, por lo que no hay efectos secundarios en las

bacterias “buenas” del paciente, como las propias de la microbiota [7].



Fig. 3. Modelo de bacteriófago T4 en caja de plexiglás. Fuente: Laboratorio de Biología Molecular de Cambridge.

3.2. Terapia fágica

La terapia fágica o fagoterapia consiste en el uso de bacteriófagos para tratar las infecciones bacterianas. Aunque la eficacia de los bacteriófagos frente a las infecciones bacterianas se conocía desde hace casi un siglo, hasta hace poco no se le ha dado la importancia que merecen debido a la falta de antibióticos efectivos actualmente. En 1919 se aplicó exitosamente el primer tratamiento contra *Shigella dysenteriae* utilizando estos virus. Sin embargo, la falta de conocimiento sobre ellos en el momento de su descubrimiento hizo que se dejaran de lado tras el descubrimiento de la penicilina. Por tanto, el estar alcanzando el fin de la gama de antibióticos disponibles puede significar un cambio cultural y científico a nivel mundial en el tratamiento de enfermedades infecciosas que lleve a nuestra sociedad a la era de la medicina anterior a la existencia de estos medicamentos [6].

De forma convencional, la terapia fágica se basa en el uso de fagos en su estado natural para infectar y lisar la bacteria en el sitio en el que ésta causa la infección. Sin embargo, los avances biotecnológicos han permitido mejorar esta terapia aumentando el potencial de estos fagos mediante bioingeniería y la purificación de proteínas líticas procedentes de estos fagos [6]. Estos avances tanto en tecnologías de secuenciación como en biología molecular han dado lugar al desarrollo de fagos modificados genéticamente que son eficaces para eliminar bacterias resistentes a antibióticos, pudiendo restaurar eficazmente la sensibilidad de las bacterias a los antibióticos, disminuir el valor de la concentración mínima inhibitoria (MIC) de los antibióticos y dirigirse a la supresión de genes esenciales en las bacterias presentes en el huésped [8].

Recientemente, se registró el primer caso exitoso de terapia fágica en un paciente en inmunoterapia infectado con *Mycobacterium chelonae* multirresistente. Este tipo de infecciones causan graves problemas y pueden suponer la muerte del paciente. En este caso, se utilizó una combinación de antimicrobianos, cirugía y terapia fágica. El paciente presentó anticuerpos neutrazizantes contra el bacteriófago, pero no hay evidencias de resistencia bacteriana al fago por parte de la bacteria multirresistente [9].

3.3. Endolisinas

Una alternativa al uso de bacteriófagos en su forma natural es el uso de lisinas provenientes de estos virus para usarlas directamente contra la bacteria. Son una herramienta muy potente: cantidades muy bajas puede destruir millones de bacterias en segundos. A pesar de que las lisinas de origen natural son prometedoras, se están realizando investigaciones de ingeniería genética para modificarlas y que puedan destruir más de un tipo de bacterias, aumentando así su potencial [7].

Una vez que ocurre la infección bacteriana, los fagos expresan genes tóxicos que dan lugar a enzimas específicas que participan en la escisión de peptidoglicanos bacterianos. Son estas enzimas las que se pretenden aislar y producir de forma específica para combatir estas infecciones [8].

3.4. Sinergia fago-antibiótico (PAS)

La sinergia fago-antibiótico se refiere al efecto que tienen concentraciones subletales de antibióticos de potenciar la liberación de los fagos reproducidos en la célula bacteriana huésped. Esta estrategia que combina el uso de fagos y antibióticos es muy prometedora al permitir reducir la dosis de antibiótico necesaria y, por tanto, el desarrollo de resistencia a los mismos durante el tratamiento. Se ha demostrado que la interacción entre el fago y el antibiótico depende del tipo de fago o antibiótico que se utilice, ya que, por ejemplo, en el caso de la combinación con rifampicina, se observan resultados negativos en la combinación con fagos, ya que este antibiótico impide la expresión de RNA polimerasa, la cuál será necesaria para completar el ciclo lítico del fago [8].

Cabe destacar su utilidad frente a los biofilm, que son comunidades bacterianas adheridas a una superficie, la cual puede ser abiótica o biótica, entre los que encontramos implantes médicos como catéteres y articulaciones artificiales. Esta comunidad se encuentra encapsulada en una matriz extracelular que contiene sustancias que permiten su adhesión a superficies y proporcionan protección contra los antibióticos. Estos biofilm suponen un reservorio peligroso de bacterias persistentes que presentan variación fenotípica y proporcionan resistencia a los antibióticos sin mutaciones genéticas ni genes de resistencia, por lo que son más difíciles de erradicar que otras bacterias que no formen parte de una comunidad [8].

4. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL USO DE BACTERIÓFAGOS FRENTE A LOS ANTIBIÓTICOS

Tanto las terapias basadas en antibióticos como las basadas en fagos tienen sus limitaciones y por tanto presentan ventajas y desventajas. La capacidad de estos fagos para contrarrestar las bacterias multirresistentes presenta ventajas frente a los antibióticos, entre las que encontramos una alta especificidad, baja dosis, bajo coste de producción, alta seguridad clínica y actividad contra los biofilm. Además, por su parte, el uso conjunto de antibióticos y fagos presenta otras ventajas como una mayor supresión bacteriana, una mayor penetración efectiva en biofilm y

una menor capacidad de la bacteria de desarrollar resistencia tanto al fago como al antibiótico. Otra ventaja del uso de fagos es que pueden ejercer presión selectiva sobre las bacterias diana, de forma que las predispone a sufrir mutaciones genéticas que impliquen una regulación a la baja de genes relacionados con la toxicidad de la bacteria, su sensibilidad a fármacos o factores de crecimiento. Así se conseguiría que las cepas que presenten resistencia a estos fagos mediante mutaciones sean generalmente menos patógenas y más sensibles a los antibióticos que aquellas cepas silvestres no tratadas con fagos previamente [8]. En resumen, las ventajas de la fagoterapia frente al uso de antibióticos se resumen a continuación:

1. La acción de los fagos y endolisinas es rápida y específica, por lo que en casos clínicos de infecciones bacterianas solo afectarían a aquellas patógenas causantes de la enfermedad, pero sin modificar ni alterar nuestra microbiota. Mientras tanto, tras un tratamiento con antibióticos normalmente es necesario un tratamiento complementario con probióticos para repoblar la microbiota del paciente.
2. En fagoterapia se suele escoger un conjunto de los fagos más activos contra la bacteria específica que está produciendo la enfermedad, reduciéndose mucho la probabilidad de que la bacteria pueda adquirir mutaciones frente a estos fagos.
3. Debido a la ubicuidad y la gran variedad de fagos, la obtención y purificación de estos es una tarea sencilla, rápida y barata. Además, gracias a esta diversidad biológica, suponen una fuente rica de nuevos agentes antimicrobianos que permiten el desarrollo de moléculas terapéuticas específicas adaptadas a las necesidades de cada infección en particular.

Cabe destacar que el uso de endolisinas quizás tenga más futuro que el uso de fagos en su forma natural, ya que tendrá una mejor acogida social y clínica una proteína obtenida de un sistema de expresión recombinante que un virus modificado genéticamente, por la connotación negativa que suele acompañar a este término.

Una de las desventajas más preocupantes es que las bacterias pueden desarrollar resistencia frente a estos fagos, aunque esto puede solucionarse aplicando terapias del tipo PAS, el cuál limita eficazmente la producción de factores de virulencia por parte de las bacterias patógenas [8].

5. CONCLUSIONES

No cabe duda de que la resistencia antimicrobiana se puede definir como una pandemia silenciosa que sigue extendiéndose poco a poco en nuestra sociedad y que si no se actúa de forma inmediata puede tener graves consecuencias en un futuro no muy lejano. Por tanto, a pesar de que aún se necesita más conocimiento sobre la interacción entre fagos, bacterias y humanos, ha llegado el momento de considerar la fagoterapia como una potente alternativa para combatir las bacterias multirresistentes. Hay múltiples alternativas para el tratamiento con fagos: su uso directo, el uso de fagos modificados genéticamente,

el uso de enzimas procedentes de fagos o la combinación de antibióticos y fagos. Se ha observado que la última alternativa, la combinación del tratamiento convencional con antibióticos y el uso de fagos proporciona mejores resultados que la aplicación de estas terapias de forma aislada. Aunque la fagoterapia solo se está utilizando actualmente en casos puntuales de gran emergencia, la era post-antibiótica puede estar acercándose lentamente y la sociedad actual debe empezar a prepararse para enfrentarse a un mundo sin antibióticos eficaces, siendo necesario aumentar el número de investigaciones en este campo de la terapia fágica.

REFERENCIAS

- [1] C. J. Murray *et al.*, "Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis," *Lancet*, vol. 399, no. 10325, pp. 629–655, 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
- [2] J. O'Neill, "Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations," *Rev. Antimicrob. Resist.*, no. December, pp. 1–16, 2016.
- [3] "Resistencia a los antimicrobianos," *Revista de Investigaciones Agropecuarias*, vol. 43, no. 1, 2017, Accessed: Mar. 30, 2021. [Online]. Available: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
- [4] Centers for Disease Control and, "Antibiotic resistance threats in the United States," *U.S. Dep. Heal. Hum. Serv.*, pp. 1–113, 2019, doi: 10.15620/cdc:82532.
- [5] C. Ghosh, P. Sarkar, R. Issa, and J. Haldar, "Alternatives to Conventional Antibiotics in the Era of Antimicrobial Resistance," *Trends in Microbiology*, vol. 27, no. 4, Trends Microbiol, pp. 323–338, Apr. 01, 2019, doi: 10.1016/j.tim.2018.12.010.
- [6] D. M. Lin, B. Koskella, and H. C. Lin, "Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance," *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.*, vol. 8, no. 3, p. 162, 2017, doi: 10.4292/wjgpt.v8.i3.162.
- [7] S. Museum, "Alternatives to Antibiotics," 2021. <https://www.sciencemuseum.org.uk/objects-and-stories/alternatives-antibiotics> (accessed May 21, 2022).
- [8] X. Li *et al.*, "A combination therapy of Phages and Antibiotics: Two is better than one," *Int. J. Biol. Sci.*, vol. 17, no. 13, p. 3573, 2021, doi: 10.7150/IJBS.60551.
- [9] J. S. Little *et al.*, "Bacteriophage treatment of disseminated cutaneous Mycobacterium chelonae infection," *Nat. Commun.* 2022 131, vol. 13, no. 1, pp. 1–7, May 2022, doi: 10.1038/s41467-022-29689-4.



Celia Inmaculada Atalaya Rey recibió el título de Biotecnología con profundización en Biomedicina por la Universidad de Cádiz en 2021. Actualmente se encuentra cursando el Máster de Biotecnología Sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide.