



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Facultade de Ciencias

Grao en Bioloxía

Memoria do Traballo de Fin de Grao

Historia y decadencia de los antibióticos: la fagoterapia como alternativa.

Historia e decadencia dos antibióticos: a fagoterapia como alternativa.

History and declina of antibiotics: phagotherapy as an alternative.

Christian Fondo Pérez

**Curso: 2019- 2020. Convocatoria:
Xullo**

Director: José Enrique Torres Vaamonde

El Dr. **José Enrique Torres Vaamonde** profesor del Departamento de Biología de la Universidade da Coruña

INFORMA:

Que el presente Trabajo Fin de Grado, realizado por **Cristian Fondo Pérez**, ha sido realizado bajo mi dirección y, considerándolo finalizado, doy el Visto Bueno para su presentación al Tribunal Calificador.

A Coruña, a 23 de Julio del 2020

Resumen

Los antibióticos han sido desde hace décadas los fármacos más revolucionarios, pudiendo curar todo tipo de enfermedades y reduciendo la mortalidad de forma significativa. Sin embargo, a pesar de todos los avances en su producción, su efecto se ha ido deteriorando de forma paulatina hasta llegar a la crisis actual.

La resistencia a antibióticos se ha convertido en un problema a escala global, llegando a causar 700.000 muertes al año y pérdidas económicas millonarias. Esta crisis deriva de varios factores como el uso excesivo de los antibióticos por parte de personas y ganaderos, las prescripciones incorrectas y la falta de investigación sobre dichos antimicrobianos.

Esta decadencia de los antibióticos ha motivado al descubrimiento de una serie de alternativas, entre ellas el uso de bacteriófagos (virus especializados en matar bacterias), para curar infecciones de bacterias multirresistentes. Este tratamiento presenta la seguridad y eficacia necesaria para convertirse en nuestra mejor arma contra las bacterias, siendo la solución al problema de los antibióticos que como veremos aun tendrán su lugar en la lucha contra los microorganismos junto con los virus en los tratamientos mixtos

Palabras clave

Fagoterapia, Antibióticos, Resistencia, Crisis, Tratamiento.

Resumo

Os antibióticos foron desde fai décadas os fármacos máis revolucionarios, sendo capaces de curar todo tipo de enfermidades e reducindo a mortalidade de forma significativa. Sen embargo, a pesar de tódolos avance na súa produción, o seu efecto foise deteriorando de forma paulatina ata chegar á crise actual.

A resistencia a antibióticos converteuse nun problema a escala global, chegando a causar 700.000 mortes ao ano e perdas económicas millonarias. Esta crise deriva de varios factores como o uso excesivo dos antibióticos por parte de persoas e gandeiros, as prescricións incorrectas e a falta de investigación sobre ditos antimicrobianos.

Esta decadencia dos antibióticos motivou o descubrimento dunha serie de alternativas, entre elas o uso de bacteriófagos (virus especializados en matar bacterias), para curar infeccións de bacterias multirresistentes. Este tratamento presenta a seguridade e eficacia necesarias para converterse na nosa mellor arma contra as bacterias, sendo a solución ó problema dos antibióticos que como veremos aínda terán o seu lugar na loita contra os microorganismos xunto cos virus nos tratamentos mixtos.

Palabras clave

Fagoterapia, Antibióticos, Resistencia, Crise, Tratamento.

Summary

Antibiotics have been the most revolutionary drugs for decades, being able to cure all kinds of diseases and reducing mortality significantly. However, despite all the advances in its production, its effect has been gradually deteriorating until reaching the current crisis.

Antibiotic resistance has become a problem on a global scale, causing 700.000 deaths a year and economic losses in the millions. This crisis derived from various factors such as the overuse of antibiotics by people and the livestock industry, incorrect prescriptions and the lack of research on these antimicrobials.

This decline in antibiotics has led to the discovery of a number of alternatives, including the use of bacteriophages (viruses specialized in killing bacteria), to cure infections of multi-resistant bacteria. This treatment presents the safety and efficacy necessary to become our best weapon against bacteria, being the solution to the problem of antibiotics which, as we will see, will still have a place in the fight against microorganisms along with the viruses in mixed treatments.

Keywords

Phage therapy, Antibiotics, Resistance, Crisis, Treatment.

Índice

- 1. Introducción
- 2. Objetivos
- 3. Historia
 - 3.1. La era pre-antibióticos
 - 3.2. El comienzo de los antibióticos
 - 3.3. La época dorada
 - 3.4. Técnica y tecnología
- 4. La crisis de los antibióticos
- 5. Los virus como aliados
 - 5.1. Los bacteriófagos
 - 5.2. Ventajas de los bacteriófagos
 - 5.3. ¿Sustitutivo o complemento?
- 6. Conclusión
- Bibliografía

1. Introducción

Los antibióticos, como su nombre indica, son sustancias que matan o impiden el crecimiento de los microorganismos controlando así su proliferación en el cuerpo y facilitando a nuestro sistema inmune la destrucción del patógeno. Estos fármacos suponen una revolución en el mundo de la medicina y durante muchos años fueron nuestra arma definitiva contra los microorganismos. Debido a su efectividad y fácil acceso, los antibióticos se convirtieron en los fármacos más populares para tratar cualquier tipo de infección.

Irónicamente esta popularidad llegó a ser contraproducente, ya que el uso desmesurado de los antibióticos, ya sea por tomar las dosis erróneas o tomarlos por enfermedades leves que no los requieren, hizo que poco a poco perdiesen su efecto hasta llegar a la crisis en la que nos encontramos actualmente. Nuestra mayor arma contra las bacterias está perdiendo su efecto. Que las bacterias vuelvan a ser la mayor causa de muerte es cuestión de tiempo, a menos que encontremos alguna alternativa.

Por controversial que pueda parecer, los virus podrían ser nuestros salvadores, específicamente los bacteriófagos (Figura 1). Estos asesinos microscópicos de bacterias podrían ser la clave para solucionar la crisis de los antibióticos y mantener a raya las bacterias más temibles siendo usados en un tratamiento conocido como “fagoterapia”.

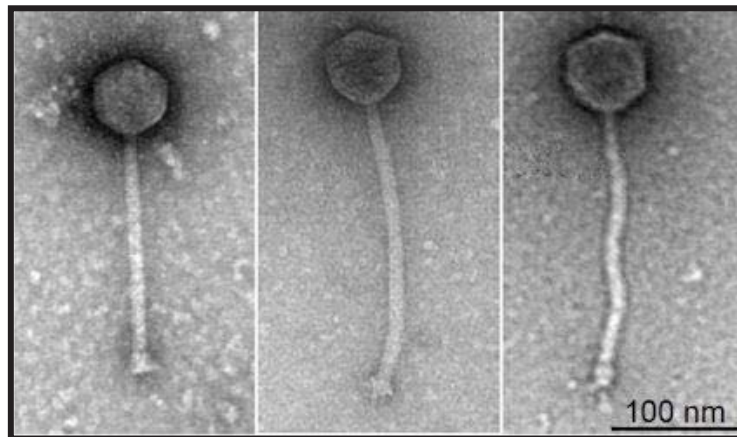


Figura 1: Imagen de unos bacteriófagos al microscopio electrónico.

Fuente: R. M. DEDRICK ET AL./NATURE MEDICINE 2019

2. Objetivos

Proporcionar una visión de la evolución de los antibióticos desde su descubrimiento, pasando por su ascenso a la cima como la mejor arma contra los microorganismos y hasta su caída y crisis contemporánea. En este trabajo también se pretenden resaltar las causas de la decadencia de estos fármacos y la importancia de la fagoterapia como alternativa a los microbianos.

3. Historia

3.1 La era pre-antibióticos

A pesar de que los antibióticos son unos fármacos relativamente modernos su historia comienza en las antiguas civilizaciones. Existen pruebas que nos demuestran que antiguamente la gente trataba algunas infecciones con hierbas, miel o incluso en algunos casos heces de animales. Uno de los tratamientos antiguos más exitosos es la aplicación tópica de pan mohoso. Este tratamiento cuenta con numerosos registros de su efectividad remontándose a las civilizaciones antiguas, como la griega, la egipcia y la romana (Gould, 2016).

Otros indicios del uso de antibióticos durante la historia antigua son los descubrimientos de restos de tetraciclina en unos esqueletos hallados en Nubia. Estos huesos poseen unos anillos visibles con microscopía de fluorescencia muy característicos e idénticos a los que produce el antibiótico conocido como tetraciclina. Dichos huesos datan del año 350-500 A.C lo cual coincide con la ocupación romana en Egipto. Cabe destacar que a pesar de este descubrimiento, el origen de la tetraciclina en estos restos es todavía un misterio (Bassett, Keith, Armelagos, Martin, & Villanueva, 1980).

3.2 El comienzo de los antibióticos

El primer antibiótico usado para tratar infecciones fue la plicianasa. Este compuesto proviene de una bacteria verde aislada de las vendas de pacientes lesionados la cual tenía la capacidad de inhibir al crecimiento de otros microbios. Esto fue descubierto por Rudolf Emmerich y Oscar Löw quienes, en 1890, tras aislar el organismo a partir de las ya mencionadas vendas lo cultivaron y usaron el sobrenadante del cultivo para tratar infecciones con diferentes grados de éxito. Más tarde, Paul Ehrlich (1854-1915) comenzó a estudiar los efectos antimicrobianos de los tintes que se dedicaba a fabricar para los estudios de laboratorio tratando así de encontrar un compuesto para tratar las infecciones, la llamada “bala mágica” (Robert S. Schwartz, M.D, 2004). Tras varios años de investigación junto a su equipo, Paul Ehrlich consiguió en 1909 descubrir el Salvarsan, un compuesto basado en arsénico que vio éxito como tratamiento para la sífilis. El Salvarsan podría considerarse el primer antibiótico moderno.

3.3 La revolución contra los microorganismos

Siguiendo la historia llegamos al antibiótico más conocido, el cual supuso un enorme avance en la guerra contra los microbios, la penicilina. La penicilina fue descubierta en el año 1928 por Alexander Fleming (Figura 2) cuando este observó que los hongos que habían crecido en sus placas de cultivo inhibían el crecimiento de los demás microorganismos. El poder microbiano de los hongos ya se conocía mucho antes del descubrimiento de la penicilina. Sin embargo, la tenacidad y determinación de Fleming por encontrar la sustancia que causaba

este efecto y popularizarla como un fármaco que pudiese ser usado a gran escala fue lo que hizo de esta serendipia un descubrimiento tan revolucionario. Fleming intentó atraer la atención de otros científicos y hacer de la penicilina un producto conocido. Tras intentarlo sin éxito durante varios años se dio por vencido en 1940. Afortunadamente unos investigadores llamados Howard Florey y Ernst Chain publicaron un artículo (Abraham et al., 1992) explicando un método eficiente para purificarla. Una serie de resultados de experimentos con animales demostraron que la penicilina era un antibiótico muy efectivo y muy seguro para su uso de forma generalizada. Gracias a esta publicación la penicilina llegó a estar disponible en 1945 salvando miles de vidas (Aminov, 2010). Cabe destacar que a pesar de que la penicilina se convirtió en un producto milagroso no estaba exenta de inconvenientes como eran su baja vida media o su baja biodisponibilidad.



Figura 2: Foto de Alexander Fleming, descubridor de la penicilina. Fuente: Google imágenes.

Tras el descubrimiento y expansión de la penicilina, los próximos 20 años pasaron a formar parte de la época dorada de los antibióticos durante la cual la investigación dio lugar al descubrimiento de decenas de éstos. Uno de los descubrimientos más destacables de este periodo es el aislamiento de la estreptomina de *Streptomyces griseus*, una bacteria que se encuentra en los suelos. Los suelos son ambientes óptimos para la búsqueda de estos fármacos ya que en estos hay unos altos niveles de competencia entre los microorganismos, y por lo tanto, hay más antibiosis. A partir de este descubrimiento se enfatizó el estudio de los suelos por todo el mundo para encontrar organismos capaces de sintetizar antibióticos. Sin embargo, las limitaciones de comunicación y financiación ralentizarían esta investigación. Para solventar estos problemas Eli Lilly, un famoso farmacéutico (1838-1898) fundador de la empresa con el mismo nombre, pidió ayuda a los misioneros cristianos para que estos trajeran muestras de suelos de todos los lugares exóticos que visitasen (Gould, 2016). Un ejemplo del éxito de esta idea es el descubrimiento de la vancomicina extraída de *Streptomyces orientalis* procedente de una muestra de suelo procedente de Borneo. La vancomicina estuvo disponible para uso medicinal en el 1958 (Levine, 2006).

3.4 Técnica y tecnología

En esta sección se verán los avances que tuvieron un impacto en la producción de antibióticos, como la selección de diferentes cepas y los avances en la biotecnología. Una de las técnicas que aumentaron la eficiencia de la producción de antibiótico y fármacos en general es la selección de cepas “derrochadoras” (Patra, Das, & Shin, 2018). Para entender el concepto de cepa derrochadora tenemos que entender la diferencia entre metabolitos primarios y secundarios. Los metabolitos primarios son aquellos compuestos

indispensables para las células (proteínas y ácidos nucleicos) sintetizados durante la fase de crecimiento. Por el contrario, los metabolitos secundarios se sintetizan durante la fase estacionaria y proporcionan beneficios como armas para la competencia (como son los antibióticos). Debido a estas características una célula normal se centrará en la producción de metabolitos primarios, ya que un exceso en la producción de metabolitos secundarios sería un derroche de energía. Conociendo estos términos podemos comprender por qué seleccionar cepas derrochadoras sería un beneficio. Estas cepas producen una mayor cantidad de metabolitos secundarios y entre ellos están los antibióticos.



Figura 3: Foto de un biorreactor moderno con un sistema de sensores que controlan todas las características fisicoquímicas del medio de cultivo y cuyo ordenador acoplado mantiene dentro de un rango óptimo para la máxima producción posible. Fuente: <https://www.bairesanalitica.com/>

Otro factor importante en la producción de antibióticos es la evolución de los biorreactores gracias a los avances tecnológicos. Es sabido que un cultivo de microorganismos requiere unas condiciones específicas de temperatura, pH y concentración de nutrientes para poder alcanzar la máxima eficiencia. Antiguamente esto suponía un esfuerzo considerable ya que había que tomar medidas de las condiciones del cultivo y ajustarlas de forma manual. Actualmente gracias a los biorreactores a gran escala industriales la producción biotecnológica ha aumentado de forma considerable gracias al aumento en tamaño de los cultivos y la automatización de los mismos (Figura 3).

No podemos ignorar el impacto que tuvo el desarrollo de la genética. La mejora de cepas mediante mutaciones aleatorias y screening nos permite obtener cepas con características especiales como una mayor tolerancia a altas temperaturas o bajas concentraciones de oxígeno (Mellado, Rodri, Fouces, & Barredo, 1997). A medida que las técnicas de edición genética mejoraron, empezaron a usarse los microorganismos recombinantes. Los microorganismos recombinantes poseen genes de especies diferentes, los cuales les confieren nuevas características como pueden ser la capacidad para sintetizar nuevos compuestos. Esta técnica también es usada para transmitir genes que sintetizan compuestos de interés a microorganismos fáciles de cultivar, conservar y de crecimiento rápido.

4. La crisis de los antibióticos

Como ya se ha mencionado el descubrimiento de los antibióticos marcó un antes y un después en la lucha contra los microorganismos. Sin embargo, a pesar de todo lo descubierto en esta época dorada y todos los avances en tecnología y genética a día de hoy nos encontramos en una crisis. La resistencia a los antibióticos es un concepto que ya se lleva estudiando desde hace décadas, y ya el mismo Alexander Fleming advirtió de que el mal uso de la penicilina podía mermar su efecto. La resistencia a los antibióticos es, sin embargo, un mecanismo casi tan antiguo como las propias bacterias. Los antibióticos son sustancias secretadas por las propias bacterias como herramienta para competir, por ello, a lo largo del tiempo la evolución dio lugar a microbios resistentes a estas sustancias (Finley et al., 2013). Este proceso de selección natural es más rápido en los microorganismos debido a la velocidad a la que se engendran nuevas generaciones y, a mayores, se ha acelerado más todavía por culpa del uso excesivo de los antibióticos (Tabla 1).

	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Fosfomicina	0.8	0.4	1	1.6	2.3	2.7
Nitrofurantoína	5.5	5.3	3.4	5.1	2.9	3.8
Cefixima	1.7	3.3	3.1	3.4	-	-
Tobramicina	6.3	6.2	5.7	6.2	10.1	9.7
Cefuroxima	3.5	5	4.2	6.6	8.4	10.1
Amoxicilina - clavulánico	6.9	6.2	6.5	12.6	17.1	20.6
Cotrimoxazol*	28.5	25.1	28	28.8	30.5	32.4
Ciprofloxacino	22.9	21.6	23.7	24.8	30.5	32.4
Norfloxacino	24.2	21.8	24.1	24.7	30	32.9
Amplicilina	56	52.2	55.4	54	53.5	62.6

Tabla 1: Tabla de datos con los porcentajes de resistencia de *E.coli* aisladas de muestras de orina de hospitales de León a lo largo de los años. En esta tabla podemos apreciar el gran aumento en la resistencia en unos pocos años. Datos obtenidos de (Merino et.al., 2008)

Una vez los microorganismos resistentes sobreviven a la selección pueden transmitir esta resistencia a sus descendientes, o incluso a otros miembros de su población mediante la transmisión de genes de resistencia en plásmidos. Los mecanismos por los que una bacteria adquiere resistencia a antibióticos son muy variados (Giedraitienė, Vitkauskienė, Naginienė, & Pavilonis, 2011). Algunos ejemplos son los siguientes:

- Bombas de expulsión de los antibióticos. Al igual que algunas proteínas de membrana que se encargan de bombear ciertos compuestos, este mecanismo de resistencia consiste en la presencia de proteínas que gastando energía bombean el antibiótico al exterior de la célula sin modificarlo y por lo tanto evitan que pueda actuar sobre la misma.
- Degradación e inactivación del antibiótico mediante enzimas hidrolíticas. Este es el mecanismo más común de resistencia adquirida, siendo el ejemplo más claro la producción de betalactamasas las cuales degradan el anillo β -lactámico de los antibióticos de esta familia inutilizándolos.
- Bloqueo del antibiótico mediante la modificación de la diana. Como su nombre indica en este mecanismo la diana a la que ataca el antibiótico cambia, y por lo tanto su afinidad por el antimicrobiano disminuye o incluso desaparece.
- Cambios en la permeabilidad de la membrana bacteriana, este mecanismo consiste en la modificación de los diámetros de las porinas o el número de éstas para evitar la entrada de los antimicrobianos. Éste es el mecanismo más común de resistencia natural.

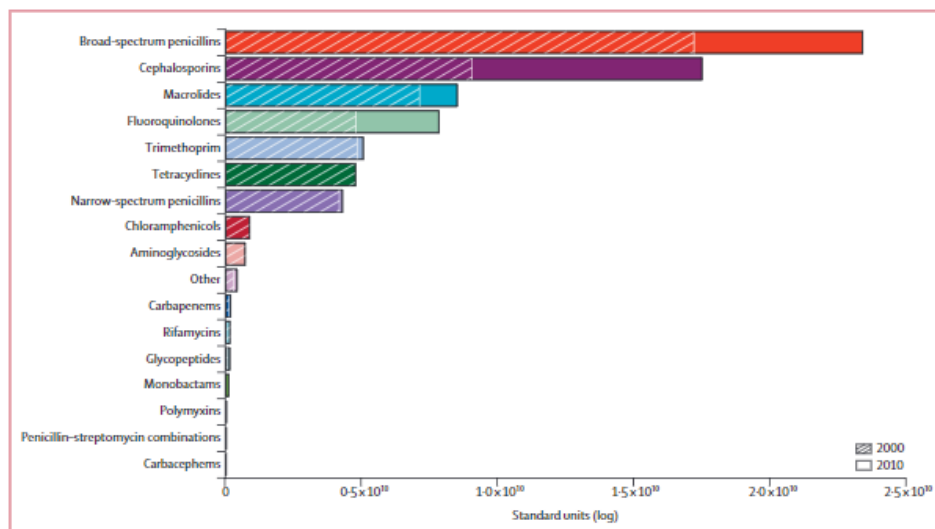


Figura 4: Gráfica que representa el número de unidades estándar de antibióticos (pastillas, píldoras o ampollas) consumidas a lo largo del año 2000 y del 2010. Fuente: (Van Boeckel et al., 2014)

Como podemos observar en la figura 4, el consumo de antibiótico aumentó de forma desmesurada a lo largo de 10 años pasando de 54 millones de unidades estándar a más de 73 millones de unidades estándar, lo cual supone un incremento del 36% (Van Boeckel et al., 2014). También cabe destacar que las penicilinas de amplio espectro y las cefalosporinas suponen el 55% de todos los antibióticos consumidos y que fueron los más afectados por este aumento en el consumo, especialmente las cefalosporinas. Sin embargo, el uso excesivo

por parte de las personas no fue el único factor a tener en cuenta. También debemos destacar las prescripciones médicas incorrectas, el abuso del sector de la ganadería y la falta de nuevos antibióticos.

La prescripción inadecuada de los antibióticos es una gran causa del aumento del consumo de los mismos. Los estudios demuestran que la duración del tratamiento y la elección del antibiótico es incorrecta un 30%-50% de los casos. Además de esto también se descubrió que entre el 30% y el 60% de los antibióticos prescritos en las UCIs fueron innecesarios, inapropiados o subóptimos (Bergmans et al., 1997). Otro estudio también nos hace ver que, sin las herramientas adecuadas de diagnóstico de patógenos, podrían asignarse tratamientos a un enorme porcentaje de pacientes que ni siquiera portan el microorganismo. Un ejemplo de esto es los datos obtenidos por Bartlett (2011). Estos muestran que solo un 7.6% de los más de 17000 pacientes bajo tratamiento con antibióticos portaban el patógeno. También cabe destacar que algunos países representan mayor parte del abuso de los antibióticos que otros, como es el caso de los EE. UU., país que se adjudica el 46% de las compras de antibióticos y que supone un 5% de toda la actividad farmacéutica global (Hamad, Bashar, 2010). Las prescripciones incorrectas de los antibióticos no solo merman su efecto, sino que, además, pueden tener efectos negativos sobre la terapia. Una dosis inadecuada (subinhibitoria) puede promover la resistencia de los microorganismos y los cambios genéticos pueden incrementar la virulencia. Un agravante a tener en cuenta es el hecho de que algunos países que no poseen regulación en cuanto al comercio de estos fármacos por lo que el uso de los mismos es arbitrario e incorrecto.

La ganadería ha jugado otro gran papel en la crisis actual. Los antibióticos se usan de forma generalizada en este sector. Solo en los Estados Unidos aproximadamente un 80% de los antibióticos vendidos son usados en animales para promover el crecimiento y engorde además de prevenir infecciones. Esto se debe a que está demostrado que tratar el ganado con antimicrobianos mejora la salud de los animales y mejora su eficiencia (Michael, Dominey-Howes, & Labbate, 2014). El problema añadido reside que dentro de los propios animales se forman bacterias resistentes que pueden infectar a los humanos a través de los productos cárnicos. El efecto del exceso de antibióticos en la comida de los animales se extiende más allá de estos ya que un 80% de los fármacos administrados a los animales no se metabolizan correctamente y se expulsan con las heces y la orina de los animales llegando a los suelos mediante fertilizantes, sistemas de riego y aguas subterráneas. Una vez llegan a los suelos inducen la resistencia de las bacterias que lo habitan pudiendo llegar a contaminar la flora y los cultivos cercanos (Marshall & Levy, 2011).

Desde la época dorada de los antibióticos ha habido un descenso gradual en el descubrimiento de dichos fármacos a lo largo del tiempo. Como podemos ver en la figura 5 el descubrimiento de nuevos agentes contra los microbios ha descendido hasta llegar a un mínimo de 3 entre el 2005 y el 2009. Observamos un pequeño repunte entre el 2010 y el 2014 pero sigue siendo insignificante en comparación a los años anteriores. Esto se debe en parte a que la

investigación para la búsqueda de antibióticos a perdido su atractivo económico y no es tan beneficioso para las empresas farmacéuticas.

Incluso en el caso de que una empresa decidiese investigar en el campo de los antibióticos sacrificando beneficios, hay una última barrera que frena su avance. Las leyes de regulación de fármacos han frenado de forma considerable el descubrimiento de nuevos antimicrobianos ralentizando los ensayos clínicos y los procesos de aprobación de nuevos antimicrobianos. Algunos autores insisten en que las regulaciones deberían cambiar y ser más permisivas en vista de la gravedad de la situación. Entre estas sugerencias se encuentra un plan de gestión económica para reavivar el mercado de los antibióticos (Spellberg et al., 2011).

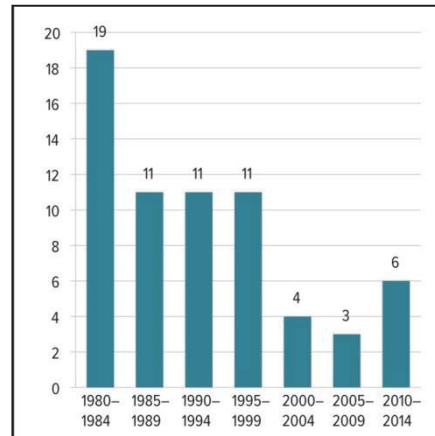


Figura 5: Gráfica que representa el número de antibióticos aprobados por la FDA a lo largo de los años. Fuente: Food and drug association.

El impacto de las bacterias resistentes o superbacterias es cada vez más notable. Las infecciones causadas por bacterias resistentes matan a aproximadamente 700.000 personas al año, número que tiende a ascender de forma rápida. Se calcula que si no se soluciona esta crisis para el año 2050 las superbacterias podrían causar más muertes que el cáncer y suponer un coste de un billón de dólares según un estudio revisado por el Primer Ministro de Reino Unido (Górski et al., 2020). Otro estudio realizado por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) revela que de los 33.000 europeos que mueren por superbacterias cada año el 39% de ellos fueron infectados con microorganismos resistentes incluso a los antibióticos más fuertes como las colistinas y los carbapenemas. La colistina es un antibiótico que ataca a la permeabilidad de las membranas, la resistencia es rara y presenta un cierto grado de toxicidad para el hospedador (Medina, 2017), llegando a usarse tan solo para tratar ganado e incluso estar prohibida en algunos países.

Para combatir esta crisis se han buscado una serie de alternativas. Una de las alternativas consideradas es el uso de anticuerpos que se unen e inactivan factores de virulencia y toxinas. El uso de anticuerpos está considerada la alternativa menos arriesgada y la más sencilla. Sin embargo, aún está en una fase muy temprana de desarrollo. Una alternativa interesante es el uso de lisinas, unas enzimas usadas por los bacteriófagos para destruir las paredes bacterianas. Otras alternativas incluyen el uso de probióticos, la estimulación del sistema inmune, el uso de péptidos antimicrobianos y la búsqueda de nuevas vacunas (aunque esta último solo sirve de forma preventiva y no ayudaría a curar infecciones). Todas estas medidas parecen prometedoras, pero entre ellas, hay una especialmente interesante y que según algunos estudios podría llegar a convertirse en la única alternativa viable (Cooper, Mirzaei, & Nilsson, 2016). Esta alternativa es el uso de los bacteriófagos.

5. Los virus como aliados

5.1 Los bacteriófagos

Los bacteriófagos, descubiertos por Frederick Twort en el 1915, son un tipo de virus, que atacan específicamente a las bacterias. Al igual que el resto de virus no se alimentan ni se relacionan y tan solo se pueden reproducir usando la maquinaria celular de sus huéspedes. Los bacteriófagos se encuentran de forma natural en todo tipo de ambientes, aunque son más comunes en los acuáticos. Los bacteriófagos tienen una estructura

compleja que consta de dos partes principales, la cabeza y la cola (Figura 6). Dentro de la cola encontramos multitud de estructuras como las fibras de la cola que son las responsables del reconocimiento y adhesión a las bacterias (Bradley, 1967).

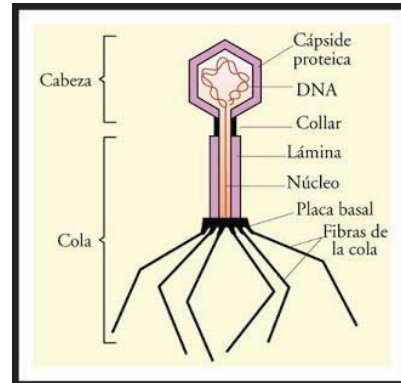


Figura 6: Esquema de un bacteriófago mostrando sus diferentes partes. Fuente: Anónima

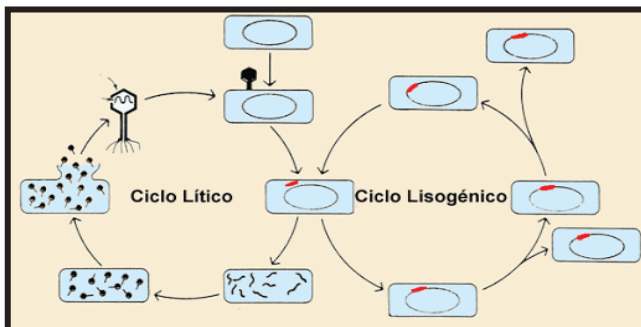


Figura 7: Esquema que representa los dos ciclos vitales diferentes: el ciclo lítico donde se replica y lisa la bacteria o el lisogénico en el que se oculta dentro del ADN de la propia bacteria durante un tiempo determinado hasta activarse y provocar un ciclo lítico. Fuente: Anónima.

Estos virus pueden tener dos tipos de ciclo vital (Figura 7), el ciclo lítico y el lisogénico. En el ciclo vital lítico el virus se adhiere a la superficie de la bacteria y perfora su pared con la ayuda de la cola. Una vez perforada la bacteria el virus, introduce su material genético en ella el cual se replicará además de generar nuevas cápsidas proteicas gracias a la maquinaria bacteriana. Una vez la bacteria contiene un número crítico de copias del virus en su interior se producirán unas lisinas que harán que la bacteria se rompa, liberando todos los virus generados. En el ciclo lisogénico una vez el virus se adhiere a la bacteria su material genético se fusiona con el ADN de la propia bacteria quedando inactivo como en un estado de incubación. Este proceso puede conferir a la bacteria ciertas propiedades especiales como un aumento de la resistencia a otros fagos o un aumento en la producción de toxinas. Un ciclo lisogénico puede dar lugar a un ciclo lítico en las condiciones adecuadas, como por ejemplo la exposición de la bacteria a agentes que dañan el ADN. En el ámbito clínico nos interesa evitar el ciclo lisogénico por la resistencia a fagos y producción de toxinas.

5.2 Ventajas de los bacteriófagos

Como podemos observar hay ciertas características de los bacteriófagos que los convierten en los candidatos perfectos para sustituir a los antibióticos, siendo las dos características más destacables su eficiencia para matar bacterias y su alta especificidad. La especificidad es especialmente importante ya que, al igual que los antibióticos, es necesario que este agente ataque solo a los microorganismos pero no a nuestras propias células. A día de hoy no se ha registrado ningún efecto nocivo en células animales por parte de los bacteriófagos (de hecho millones de bacteriófagos pasan por nuestro cuerpo cada día). En este aspecto los bacteriófagos presentan una ventaja añadida respecto a los antibióticos ya que cada tipo de bacteriófago solo ataca a una especie de bacteria o a parientes muy cercanos. Esto implica que, a diferencia de los antimicrobianos, los fagos no dañan a la propia microbiota humana.

Otra ventaja de los fagos nos lleva de vuelta al tema de las bacterias resistentes. Mientras que los antibióticos son moléculas invariables los fagos son “seres vivos” con la capacidad de adaptarse y evolucionar gracias a cambios en su material genético. Esto hace que sea mucho más difícil desarrollar una resistencia contra ellos ya que están en una constante carrera armamentística contra las bacterias. Este efecto es observable incluso a corto plazo, como demuestra el ensayo clínico descrito en un artículo del 2018 escrito por Ujmajuridze et al. En este ensayo de dos fases comenzaron por tratar infecciones del tracto urinario con un cóctel de bacteriófagos. Los datos demuestran que ya desde el principio los patógenos presentaban una sensibilidad del 41% a los virus y que esta sensibilidad aumentó hasta el 75% pasados unos cuantos ciclos de adaptación. En una segunda fase del ensayo 9 pacientes fueron tratados con los fagos adaptados y los resultados mostraron un descenso en la concentración de patógenos en 6 de 9 pacientes (Ujmajuridze et al., 2018).

5.3 ¿Sustitutivo o complemento?

En vista de todas estas ventajas parece que los fagos desplazarán a los antibióticos como el mejor fármaco contra infecciones, sin embargo, parece que la mezcla de ambos es la opción más efectiva.

Un ejemplo de esta sinergia es el aumento de producción de virus dentro de la bacteria que se puede observar en presencia de concentraciones sub-letales de antibióticos (Ryan, Alkawareek, Donnelly, & Gilmore, 2012). En este estudio se trató una biopelícula de *E.coli* con fagos T4 y cefotaxima. Los resultados fueron satisfactorios demostrando que el tratamiento con ambos agentes era más efectivo contra el biofilm y que además aumentaba la producción de fagos dentro de los hospedadores reduciendo también los tiempos de latencia.

Otro ejemplo de esta sinergia es la potenciación del efecto antimicrobiano de un antibiótico aplicado tras un tratamiento con fagos. En este ensayo de Kumaran et al., (2018) se prueban 4 tratamientos: solo antibióticos, solo fagos, antibióticos y después fagos y por último fagos y después antibióticos. Los tratamientos se hicieron con una mezcla de antibióticos (vancomicina, dicloxacilina, tetraciclina y linezolid) y fagos SATA-8050 para atacar a una

biopelícula de *Staphylococcus aureus*. El objetivo de este estudio era comprobar si el orden de los tratamientos era importante. En vista de los resultados parece que hay una mejor eliminación de patógenos en la biopelícula cuando se aplica el fago primero y el antibióticos después.

En general multitud de estudios revelan que una mezcla de antibióticos y fagos tiene una mayor eficacia para acabar con las infecciones que ambos por separado. No está del todo claro por qué existe esta sinergia entre ambos tratamientos, pero hay 3 hipótesis principales que la explican.

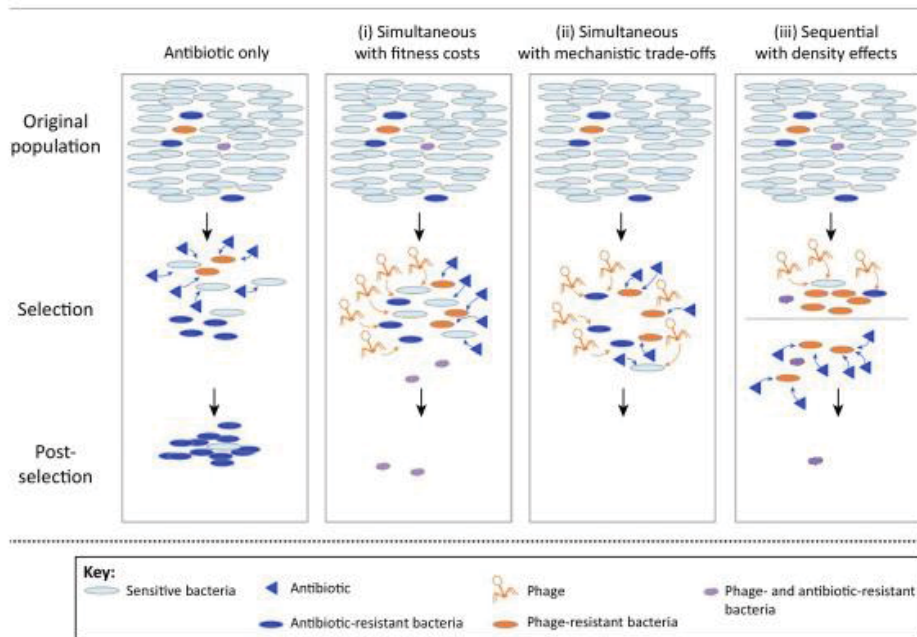


Figura 8: Esquema que representa la selección de bacterias resistentes y las 3 hipótesis que explicarían la sinergia entre la fagoterapia y el tratamiento con antibióticos. Fuente: (Torres-Barceló & Hochberg, 2016)

La primera hipótesis (Figura 8, segundo cuadro) se basa en que obtener resistencia a ambos agentes supone un gasto de energía y recursos muy alto, lo cual baja la fitness de las células resistentes, por lo cual se reproducen mucho menos que las bacterias normales.

La segunda hipótesis (Figura 8, tercer cuadro) postula que los mecanismos de acción de los antibióticos y los fagos son muy dispares, tanto que la bacteria debe elegir protegerse contra uno de esos agentes pero no puede elegir ambos.

La tercera y última hipótesis (Figura 8, cuarto cuadro) nos muestra un modelo en el cual, bajo una terapia combinada la población de bacterias es erradicada de forma secuencial. Las que sobreviven a la terapia con fagos desarrollan resistencia a éstos y serán las que dominen en la población. Sin embargo no son resistentes a antibióticos por lo que serán eliminadas en la siguiente fase de selección.

Estas hipótesis no son mutuamente excluyentes, y el mecanismo real de la sinergia podría ser una mezcla de las diferentes teorías mostradas.

A pesar de todos los estudios que respaldan la eficacia y seguridad de la fagoterapia, todavía está en fase experimental. Este tratamiento debe pasar por el largo proceso de experimentación y seguimiento antes de que se pueda usar

de forma generalizada y llegue a comercializarse. Lo que si es cierto es que en algunos países ciertas instituciones ya han obtenido permisos para comercializar cócteles de bacteriófagos personalizados (Figura 9).



Figura 9: Foto de un cóctel de bacteriófagos comercializado por Eliava Pharmacy en Georgia.
Fuente: <http://bacteriophagepharmacy.com/shop/>

6. Conclusión

En conclusión, podemos ver que la fagoterapia es no solo una alternativa a los antibióticos sino también un aliado de los mismos. Estos virus representan un arma capaz de adaptarse y evolucionar además de ser increíblemente precisa. Se debe tener en cuenta que, a pesar de su capacidad para adaptarse contra las resistencias que desarrollan las bacterias, deberíamos fomentar el uso responsable de éstos agentes para evitar complicaciones y gastos innecesarios. Otro factor a tener en cuenta, es que no se debería abandonar la investigación de nuevos antibióticos ya que los tratamientos mixtos de antimicrobianos y fagos son increíblemente efectivos.

6. Conclusión

En conclusión, podemos ver que a fagoterapia non é só unha alternativa aos antibióticos senón tamén un aliado dos mesmos. Estes virus representan unha arma capaz de adaptarse e evolucionar ademais de ser increíblemente precisa. Débese ter en conta que, a pesar da súa capacidade para adaptarse contra as resistencias que desenvolven as bacterias, deberíamos fomentar o uso responsable destes axentes para evitar complicacións e gastos innecesarios. Outro factor a ter en conta, e que no se debería abandonar a investigación de novos antibióticos xa que os tratamentos mixtos de antimicrobianos e fagos son increíblemente efectivos.

6. Conclusion

In conclusión we can see that phagotharaypy isn't just an alternative to antibiotics but an ally to them too. This viruses represent a weapon capable of adapting and evolving as well as being incredibly accurate. It should be noted that even tho they can adapt to overcome the resistances that bacterias might develop, we should still encourage responsible use of these agents to avoid unnecessary complications and expenses.

Another factor to keep in mind is that we shouldn't stop researching for new antibiotics due to the fact that mixed treatments have proven to be incredibly effective

Bibliografía

- Abraham, E. P., Chain, E., Fletcher, C. M., Florey, H. W., Gardner, A. D., Heatley, N. G., & Jennings, M. A. (1992). Further observations on penicillin. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 42(1), 3-9.
- Aminov, R. I. (2010). A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in Microbiology*, 1(DEC), 1-7.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>
- Bartlett, J. G. (2011). Diagnostic tests for agents of community-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 52(SUPPL. 4).
<https://doi.org/10.1093/cid/cir045>
- Bassett, E. J., Keith, M. S., Armelagos, G. J., Martin, D. L., & Villanueva, A. R. (1980). Tetracycline-labeled human bone from ancient Sudanese Nubia (A.D. 350). *Science*, 209(4464), 1532 LP - 1534.
<https://doi.org/10.1126/science.7001623>
- Bergmans, D. C. J. J., Bonten, M. J. M., Gaillard, C. A., Van Tiel, F. H., Van der Geest, S., De Leeuw, P. W., & Stobberingh, E. E. (1997). Indications for antibiotic use in ICU patients: A one-year prospective surveillance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 39(4), 527-535.
<https://doi.org/10.1093/jac/39.4.527>
- Bradley, D. E. (1967). Ultrastructure of bacteriophage and bacteriocins. *Bacteriological reviews*, 31(4), 230-314.
<https://doi.org/10.1128/membr.31.4.230-314.1967>
- Cooper, C. J., Mirzaei, M. K., & Nilsson, A. S. (2016). Adapting drug approval pathways for bacteriophage-based therapeutics. *Frontiers in Microbiology*, 7(AUG), 1-15. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01209>
- Finley, R. L., Collignon, P., Larsson, D. G. J., Mcewen, S. A., Li, X. Z., Gaze, W. H. et al, (2013). The scourge of antibiotic resistance: The important role of the environment. *Clinical Infectious Diseases*, 57(5), 704-710.
<https://doi.org/10.1093/cid/cit355>
- Giedraitienė, A., Vitkauskienė, A., Naginienė, R., & Pavilionis, A. (2011). Correspondence to Antibiotic Resistance Mechanisms of Clinically Important Bacteria. *REVIEW Medicina (Kaunas)*, 47(3), 137-183.
- Górski, A., Międzybrodzki, R., Węgrzyn, G., Jończyk-Matysiak, E., Borysowski, J., & Weber-Dąbrowska, B. (2020). Phage therapy: Current status and perspectives. *Medicinal Research Reviews*, 40(1), 459-463.
<https://doi.org/10.1002/med.21593>
- Gould, K. (2016). Antibiotics: From prehistory to the present day. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(3), 572-575.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkv484>
- Kumaran, D., Taha, M., Yi, Q. L., Ramirez-Arcos, S., Diallo, J. S., Carli, A., & Abdelbary, H. (2018). Does treatment order matter? Investigating the ability of bacteriophage to augment antibiotic activity against *Staphylococcus aureus* biofilms. *Frontiers in Microbiology*, 9(FEB), 1-11.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00127>
- Levine, D. P. (2006). *Vancomycin : A History*. 42(Suppl 1), 5-12.

- Marshall, B. M., & Levy, S. B. (2011). Food animals and antimicrobials: Impacts on human health. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(4), 718-733. <https://doi.org/10.1128/CMR.00002-11>
- Medina, J. (2017). Actualización acerca de colistina (polimixina E): aspectos clínicos, PK/PD y equivalencias. *Revista Medica del Uruguay*, 33(3), 195-206. <https://doi.org/10.29193/rmu.33.3.5>
- Mellado, E., Rodri, M., Fouces, R., & Barredo, J. (1997). Recombinant Microorganisms for. *Biotechnology*.
- Michael, C. A., Dominey-Howes, D., & Labbate, M. (2014). The antimicrobial resistance crisis: Causes, consequences, and management. *Frontiers in Public Health*, 2(SEP), 1-8. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00145>
- Patra, J. K., Das, G., & Shin, H. S. (2018). Microbial Biotechnology. *Microbial Biotechnology*, 2(January), 1-537. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-7140-9>
- Ryan, E. M., Alkawareek, M. Y., Donnelly, R. F., & Gilmore, B. F. (2012). Synergistic phage-antibiotic combinations for the control of *Escherichia coli* biofilms in vitro. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 65(2), 395-398. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2012.00977.x>
- Spellberg, B., Blaser, M., Guidos, R. J., Boucher, H. W., Bradley, J. S., Eisenstein, B. I. et al, (2011). Combating antimicrobial resistance: Policy recommendations to save lives. *Clinical Infectious Diseases*, 52(SUPPL. 5), 397-428. <https://doi.org/10.1093/cid/cir153>
- Torres-Barceló, C., & Hochberg, M. E. (2016). Evolutionary Rationale for Phages as Complements of Antibiotics. *Trends in Microbiology*, 24(4), 249-256. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2015.12.011>
- Ujmajuridze, A., Chanishvili, N., Goderdzishvili, M., Leitner, L., Mehnert, U., Chkhotua, A., ... Sybesma, W. (2018). Adapted bacteriophages for treating urinary tract infections. *Frontiers in Microbiology*, 9(AUG), 1-7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01832>
- Van Boeckel, T. P., Gandra, S., Ashok, A., Caudron, Q., Grenfell, B. T., Levin, S. A., & Laxminarayan, R. (2014). Global antibiotic consumption 2000 to 2010: An analysis of national pharmaceutical sales data. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(8), 742-750. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70780-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70780-7)