

PROBLEMÁTICA DE LA EMERGENCIA DE
BACTERIAS MULTIRRESISTENTES:
LA FAGOTERAPIA COMO ALTERNATIVA AL
TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO
CONVENCIONAL

ELENA DE ARRIBA JARO

Tutora: Elena Delgado Varo
Proyecto de Investigación Bachillerato Excelencia
IES Arquitecto Ventura Rodríguez
Curso: 2021/2022

1 AGRADECIMIENTOS

Desde el primer momento, la idea de tener que hacer un proyecto de investigación, me resultaba un reto prácticamente imposible, y lo hubiese sido si no hubiese contado con el apoyo de amigos y familiares, que me han acompañado durante todo el proceso y han hecho que este proyecto fuera posible.

Por todo ello, en primer lugar, me gustaría agradecer al IES Arquitecto Ventura Rodríguez por brindarme la posibilidad de haber realizado este proyecto.

En segundo lugar, me gustaría agradecer especialmente a mi familia todo su apoyo y dedicación, por haberme animado durante todo el proceso y haberme puesto en contacto con expertos en la materia que me han guiado. Este proyecto no hubiera sido posible de no haber sido por ellos.

En tercer lugar, me gustaría agradecer a la Doctora María Ruiz-Ruigómez y a la Doctora Mercedes Catalán por su ayuda proporcionándome información y guiándome en sobre las diferentes opciones para la parte práctica.

Quisiera agradecer también todo su apoyo y solidaridad a mis compañeros de clase, quienes se mostraron dispuestos a ayudar en todo momento, y a Lucía Poza, quien ha estado escuchándome hablar sobre el proyecto durante prácticamente un año y me ha animado en todo momento

Y, finalmente, me gustaría agradecer a mi tutora, Elena Delgado Varo, todo su apoyo y sus correcciones además de su disponibilidad para que este proyecto saliera adelante, pero, sobre todo, me gustaría darle las gracias por confiar en mí y mostrarse optimista cuando yo empezaba a dudar de mí misma.

2 ABSTRACT

The misuse of antibiotics is generating the emergence of multidrug-resistant germs which pose a serious global threat, as the World Health Organization point out.

Experts warn about the risks of the expansion of these resistant germs and point out the need of investigation that search for new antibacterial treatments. One of them is phagotherapy or phage-based therapy. Phages were successfully employed 100 years ago, but the consequences of World War II and the advent of antibiotics relegated them to the background for a long time.

Phages are viruses whose target organism are bacteria, and infect them through different mechanisms. Through a bibliographic research, the resistance rates as well as the number of infections on the Hospital Universitario 12 de Octubre, of three different bacteria (*E. coli*, *S. aureus* and *P. aeruginosa*) have been studied. The economic impact of implementing phage therapy instead of antibiocochemistry has also been studied.

It has been proven that phage-based therapy lowers hospitalization costs, as it is cheaper than a complete treatment of antibiotics. As for resistance, the use of phages has great advantages, as they present an effectiveness of 92.4%, which made them not only more effective than most antibiotics, but also a preventing tool to avoid bacterial resistance from continuing to increase.

1	AGRADECIMIENTOS	1
2	ABSTRACT	2
3	INTRODUCCIÓN	4
4	¿QUÉ SON LOS BACTERIÓFAGOS?	5
4.1	Breve historia de los bacteriófagos	5
4.1.1	<i>Infección de la célula huésped y ciclo de multiplicación del fago</i>	6
4.1.1.1	Ciclo lítico	6
4.1.1.2	Ciclo lisogénico	6
4.2	Multirresistencia	7
4.3	Fagoterapia.....	8
4.3.1	<i>Resistencia bacteriana a los bacteriófagos</i>	8
4.4	Otros usos de los fagos	9
5	PARTE PRÁCTICA. BREVE PRESENTACIÓN.....	10
5.1	Staphylococcus aureus	10
5.2	Escherichia coli.....	11
5.3	Pseudomona aeruginosa.....	13
5.4	Impacto económico.....	14
5.4.1	<i>E. coli</i>	14
5.4.2	<i>P. aeruginosa</i>	17
6	RESULTADOS	¡Error! Marcador no definido.
7	CONCLUSIONES	¡Error! Marcador no definido.
8	FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	20
9	BIBLIOGRAFÍA	21

3 INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son fármacos utilizados para tratar infecciones bacterianas. Sin embargo, su mal uso está causando una creciente resistencia de las bacterias a dichos fármacos, dificultando el tratamiento de las infecciones y diseminando el organismo multirresistente por todo el mundo.

La OMS alerta de que estos últimos años, se ha observado un incremento a nivel mundial de organismos multirresistentes, y estos suponen una grave amenaza ya que son más difíciles de tratar, por lo que infecciones comunes pueden volverse letales si no se hace nada para evitarlo.

La resistencia generada en las bacterias a los antibióticos está obligando a buscar nuevas formas de tratar las infecciones. Una de ellas es la fagoterapia.

Los bacteriófagos o fagos son virus que afectan únicamente a organismos procariotas (bacterias y arqueas). Con un tamaño aproximado de 100nm (10 veces inferior al de una bacteria), son la forma de vida más abundante en la naturaleza, (10^{31} fagos), en 1ml de agua se pueden encontrar 10^7 fagos. En las condiciones óptimas, se estima que un solo virión puede producir 100 unidades infectivas en menos de una hora, y en la naturaleza, los fagos producen 10^{24} infecciones efectivas en 1 segundo, por lo que el 40% de las bacterias que se encuentran en el agua de los océanos son eliminadas por los fagos en 24 horas.

Modificando las enzimas y las proteínas de los fagos, se puede conseguir “diseñarlos” para que ataquen a la bacteria que se desea eliminar, y, una vez eliminada, al no tener huésped, estos se degradan. El objetivo de este trabajo será comprobar si los bacteriófagos pueden ser una alternativa viable al uso de los antibióticos frente a organismos multirresistentes, y, en caso de demostrar ser viables, comprobar el impacto económico que tendría la implementación de fagos, reemplazando a los antibióticos.

4 ¿QUÉ SON LOS BACTERIÓFAGOS?

Los bacteriófagos o fagos son virus que afectan únicamente a organismos procariotas (bacterias y arqueas). Los bacteriófagos, al igual que los virus, son organismos que se encuentran en un punto medio entre los organismos vivos y la materia sin vida debido a que precisan un huésped para poder reproducirse y permanecen en un estado “inactivo” cuando no se encuentran en el huésped. Las condiciones externas también pueden hacer que se degraden.

Los bacteriófagos se pueden dividir en, bacteriófagos con cola y bacteriófagos sin cola. Los bacteriófagos con cola son aquellos que contienen una estructura con forma de pinzas que les permite engancharse a la célula que quieren infectar e introducir su material genético sin que penetre el propio fago en la célula. Estos fagos se clasifican dentro del orden de los Caudovirales y componen aproximadamente el 80% de los fagos.

Por otra parte, los fagos sin cola, son más parecidos a los virus que infectan a los organismos eucariotas, ya que no poseen esa estructura con forma de pinzas y penetran directamente en la célula huésped para poder replicarse. Se clasifican en múltiples filos y órdenes.

Tanto los bacteriófagos con cola como los sin cola cuentan con una cabeza o cápside, compuesta de proteínas que actúa de cubierta protectora para el material genético (ADN o ARN) del fago.

4.1 BREVE HISTORIA DE LOS BACTERIÓFAGOS

Hoy en día, se desconoce al verdadero descubridor de los bacteriófagos, sin embargo, se tiene constancia de que en 1913, el bacteriólogo británico Frederick Twort descubrió un agente que mataba a las bacterias que tenía en cultivo. Entre otras hipótesis, Twort señaló que este agente podría tratarse de un virus. En 1917, el microbiólogo canadiense Félix d'Herelle, descubrió "un invisible antagonista microbiano del bacilo de la disentería", al cual llamó bacteriófago y “demostró” que era un virus. En 1923 d'Herelle

junto con su compañero fundó en Georgia el “*George Eliava Institute of Bacteriophages*” que, durante la Segunda Guerra Mundial, proporcionó diferentes combinaciones o cocktails de fagos a los soldados para curar cortes, disparos y enfermedades como el cólera. Como consecuencia de la guerra, el uso de los bacteriófagos se vio limitado a países de Europa del Este quienes siguieron (y siguen) usando los fagos para tratar enfermedades como el *Salmonella* y el *Shigella* entre otros.

4.1.1 INFECCIÓN DE LA CÉLULA HUÉSPED Y CICLO DE MULTIPLICACIÓN DEL FAGO

Los fagos, como todos los virus, son capaces de replicarse y producir copias de sí mismos e infectar a más células. Para ello, los fagos llevan a cabo un ciclo replicativo. Los principales ciclos replicativos son: el ciclo lítico y el ciclo lisogénico.

4.1.1.1 CICLO LÍTICO

El ciclo lítico es un proceso de multiplicación de un virus en el cual el virus, una vez infectada la célula transcribe su material genético. Esta infección es rápida y una vez completada no permanece en el organismo infectado.

4.1.1.2 CICLO LISOGÉNICO

El ciclo lisogénico es un proceso de multiplicación de un virus en el cual este inserta su material genético en el material genético de la célula infectada, reproduciéndose aprovechando el ciclo de la célula. Estos virus son más difíciles de detectar.

Ambos ciclos de replicación constan de las siguientes fases:

-Adsorción: esta es la fase inicial del ciclo de replicación, donde el fago entrará en contacto con la célula que le servirá de hospedadora. Para ello, el fago consta de proteínas en su parte más externa que “buscarán” los receptores de la célula diana, es decir, la que quiere infectar.

-Penetración: una vez el fago haya reconocido los receptores de la célula, mediante diferentes mecanismos, penetrará en la célula.

-Desnudamiento: una vez dentro de la célula, el fago se desprenderá de su cubierta proteica, dejando al descubierto su material genético.

-Multiplicación: en esta fase, las proteínas víricas comenzarán a multiplicarse a través de diversos mecanismos.

-Ensamblaje y liberación: en esta fase, todos los elementos que van a formar parte de los nuevos viriones se organizan y “salen” de la célula, destruyendo a la misma y buscan a nuevas células hospedadas a las que infectar.

4.2 MULTIRRESISTENCIA

Un organismo multirresistente (MMR) es aquel que es resistente frente a una o varias clases de antibióticos. Aunque esta definición puede variar según el enfoque al cual nos refiramos (clínico, epidemiológico o microbiológico), se considera a una bacteria multirresistente cuando esta resiste a varios antibióticos de la misma familia que además tenga relevancia clínica (suponga una dificultad en el tratamiento) y epidemiológica (pueda crear brotes epidémicos, transmitiendo a nivel mundial un organismo multirresistente).

Los antibióticos son medicamentos utilizados en caso de infección causada por una bacteria. Con los años, el uso de los antibióticos se convirtió en una práctica muy extendida y eficaz para el tratamiento de estas infecciones bacterianas. Sin embargo, debido a su uso en exceso y su mal uso, las bacterias han ido generando cierta resistencia.

Los antibióticos están diseñados para “matar” a las bacterias sensibles, sin embargo, si el paciente no completa el tratamiento o este no es el adecuado, es posible que queden organismos que no hayan sido eliminados y que generen cierta resistencia al antibiótico. Estos organismos son capaces de replicarse y transmitirse a otras personas y/o animales.

4.3 FAGOTERAPIA

La fagoterapia consiste en el uso terapéutico de los fagos para tratar infecciones bacterianas. Los fagos con un ciclo lítico son los más usados ya que destruyen a la bacteria que les sirve de huésped mientras que los fagos atemperados pueden transmitir genes con virulencia y resistencia debido a su mecanismo de actuación (mezclan su material genético con el de la bacteria de manera que cuando esta se replica también se replica el material genético del virus). También cabe destacar el resto de ventajas de los fagos, como su capacidad para mutar al mismo tiempo que la bacteria en la que se hospedan de manera que siguen siendo efectivos, su especificidad, que hace que solo ataque a un hospedador en concreto, lo que previene el daño a bacterias no patógenas, su diseño y producción, rápida y barata y además los fagos tienen una capacidad de replicación muy rápida, generando muchas copias en poco tiempo.

Aunque es necesario investigar más acerca de los fagos y sus posibles efectos secundarios, de momento no se ha observado ningún efecto directo sobre el paciente durante la fagoterapia y no se cree que puedan causar muchos problemas ya que el ser humano ingiere indirectamente multitud de fagos a través de los alimentos, en agua del mar y están presentes en el aire al respirar.

4.3.1 RESISTENCIA BACTERIANA A LOS BACTERIÓFAGOS

Al igual que las bacterias pueden mutar para desarrollar resistencia a los antibióticos, estas pueden sufrir alteraciones en su membrana para despojarse de los receptores que permiten a los bacteriófagos entrar en ellas, impidiendo así la infección. Estos sistemas de protección pueden ser:

1. Proteínas asociadas al CRISPR: considerado el sistema inmunitario de las bacterias, se encarga de proteger el material genético frente a virus o plásmidos. Para contrarrestar el CRISPR, los fagos han ido evolucionando junto a las bacterias, desarrollando el phage-anti-CRISPR.
2. Sie: la bacteria emplea proteínas asociadas a la membrana, estas proteínas interactúan con las proteínas encargadas de inyectar el material genético del virus,

impidiendo la inyección o dificultándola de tal forma que disminuye la virulencia del fago.

3. Abi: este proceso conlleva la destrucción de la célula infectada una vez el fago ha sorteado los “ataques” del CRISPR y Sie.

Para evitar que las bacterias desarrollen resistencia frente a los fagos, se pueden emplear diferentes métodos para fortalecer a los fagos frente a estos “ataques”. Algunos de estos son:

1. Adaptar al fago: haciendo que interactúe con la bacteria en un cultivo en un laboratorio de manera controlada durante varias generaciones.
2. Aplicar un cocktail de fagos
3. Mezclar fagos con antibióticos

Este último método es muy eficaz ya que encontramos 2 métodos de ataque a la bacteria, sin embargo, si no se aplica de manera efectiva, la bacteria puede generar una doble resistencia. Para evitar que esto ocurra, se recomienda aplicar los fagos y el antibiótico con un tiempo de separación para impedir que el funcionamiento de ambos combinados se vea entorpecido por el otro de manera que se pierda efectividad.

4.4 OTROS USOS DE LOS FAGOS

El uso de los fagos se extiende más allá del ámbito sanitario, ya que su carácter bactericida les convierte en unos perfectos desinfectantes que ya se emplean en algunos hospitales para evitar infecciones nosocomiales. Además, preparados de fagos han sido aprobados por la FDA como “elementos generalmente seguros”, en el sector alimentario. Estos fagos han sido empleados para tratar a las aves de ciertas bacterias como la *Salmonella*, el *Campylobacter* y la *E. coli* habiendo conseguido una incidencia 30 veces menor en humanos de *Campylobacter*, y una reducción del 100% de mortalidad de *E. coli* en pollos.

En cuanto a las plantas, los fagos han sido empleados para tratar *Xanthomonas campestris* y *Pseudomonas syringae actinidiae* con mucho éxito.

5 PARTE PRÁCTICA. BREVE PRESENTACIÓN

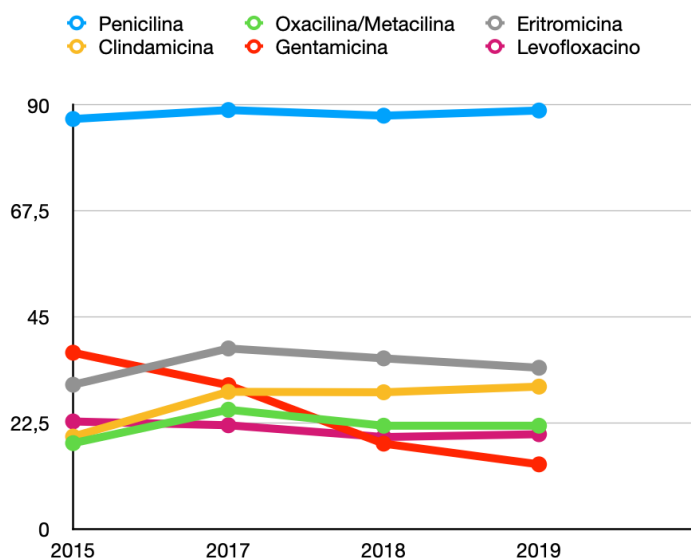
Como se ha mencionado anteriormente, el objetivo de este proyecto será, teniendo en cuenta la eficacia mostrada por los fagos en estudios anteriores y los resultados prometedores de estudios actualmente en desarrollo, estudiar el impacto económico de la implementación de fagos en lugar de antibióticos.

Para ello, se ha estudiado la resistencia antibiótica y de las tres bacterias más frecuentes, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* entre el 2015 y el 2019 en el Hospital Universitario 12 de Octubre, en muestras aisladas. Además, para el *S. aureus* y la *E. coli* se ha estudiado la incidencia en pacientes que acuden a urgencias y en atención primaria.

5.1 STAPHYLOCOCCUS AUREUS

A partir de los datos proporcionados por el Hospital Universitario 12 de Octubre, se ha realizado una tabla con las resistencias del *S. aureus* frente a diferentes antimicrobianos desde el 2015 hasta el 2019.

Como se puede apreciar en la [gráfica 1](#), ha habido un crecimiento progresivo de los casos a lo largo de los años. En cuanto a las resistencias, se aprecia un incremento en los diferentes grupos de antibióticos, recogidos en la [tabla 1 del anexo](#).



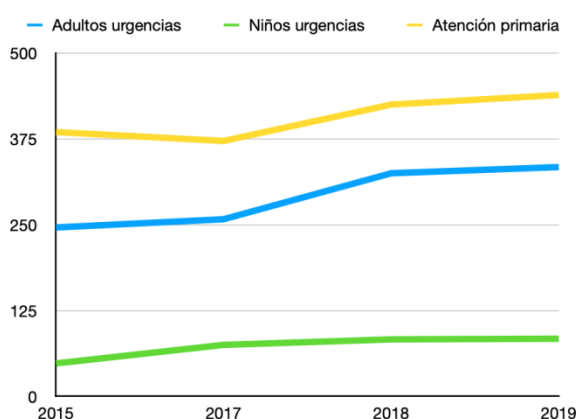
Gráfica 1: % Resistencia *Staphylococcus aureus* entre el 2015 y el 2019
Fuente: elaboración propia

La penicilina muestra unos preocupantes porcentajes de resistencia antibiótica, que en ningún momento baja del 87% con una máxima del 88,9% en 2017, causada por su excesivo uso a lo largo de los años.

Se puede apreciar un evidente descenso de la resistencia bacteriana a la gentamicina debido al menor empleo de la misma por su carácter nefrotóxico.

En cuanto al resto de antimicrobianos, los niveles de resistencia se mantienen estables debido a que la penicilina ha sido el tratamiento de elección frente al *S. aureus* y por lo tanto, no han sido administrados en grandes cantidades.

En las muestras de *S. aureus* en pacientes que acuden a urgencias y atención primaria (tablas 2-4 y gráficas 1-3 anexo), se observa un aumento progresivo de los casos, que se concentran mayoritariamente en atención primaria. Las resistencias, a excepción de la penicilina, que alcanza el 100% de resistencia en 2018, se muestran más bajas en niños, debido a que estos fármacos no En adultos y atención primaria las resistencias son bastante similares a excepción de la oxacilina, que se muestra más elevada en adultos.

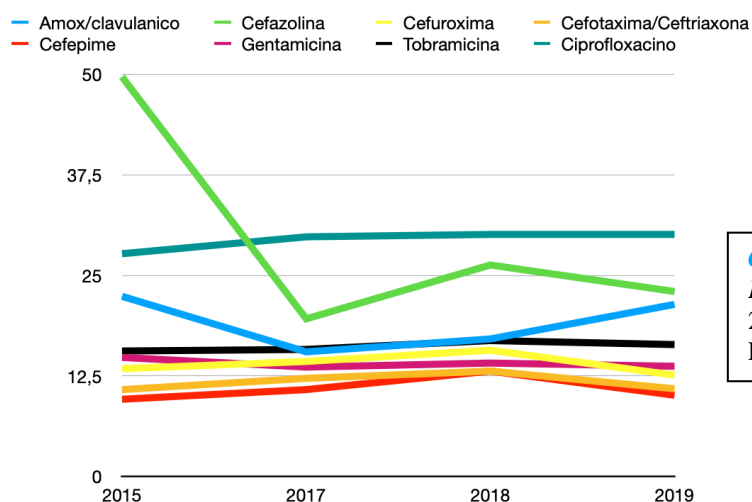


Gráfica 2: % Incidencia *Staphylococcus aureus* en adultos y niños en urgencias y atención primaria.
Fuente: elaboración propia

5.2 ESCHERICHIA COLI

A partir de los datos proporcionados por el Hospital Universitario 12 de Octubre, se ha realizado una tabla con las resistencias del *E. coli* frente a diferentes antimicrobianos desde el 2015 hasta el 2019.

Como se puede apreciar en la [gráfica 3](#), al igual que en el *S. aureus*, ha habido un crecimiento progresivo de los casos a lo largo de los años. En cuanto a las resistencias, se aprecia un incremento en los diferentes grupos de antibióticos, recogidos en la [tabla 5 anexo](#).



Gráfica 3: % Resistencia *Escherichia coli* entre el 2015 y el 2019
Fuente: elaboración propia

El alto porcentaje de resistencia, de más del 60%, de la amoxicilina y la ampicilina es debido principalmente al amplio uso de estos antibióticos como tratamientos iniciales frente a la *E. coli*, lo que ha provocado un aumento de resistencia.

La asociación de la amoxicilina con el clavulánico para disminuir las resistencias de la amoxicilina, explica el breve decrecimiento de las resistencias que posteriormente, siguiendo la tendencia general, se traduce en un aumento de la resistencia.

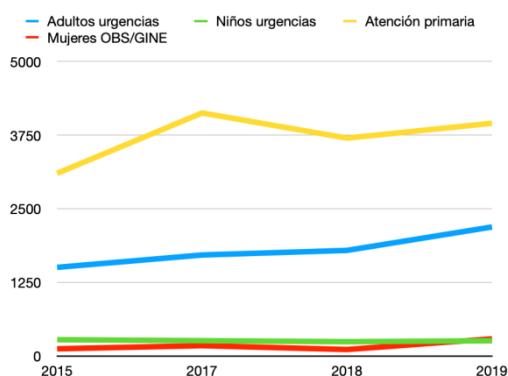
Los aminoglucósidos (tobramicina y gentamicina) mantienen cifras bajas de resistencia debido a su menor uso por nefrotoxicidad.

El aumento del uso del ciprofloxacino es la causa del incremento de las resistencias.

Llama la atención la variación de resistencias de las cefalosporinas (cefazolina, cefuroxima, cefotaxima/ceftriaxona, cefepime), siendo estas estables, alrededor del 10%, a excepción de la cefazolina, que experimenta un descenso significativo desde el 49,7% en 2015 hasta un 23% en 2019.

En cuanto a los pacientes que acuden a urgencias, atención primaria y mujeres que acuden a consultas de ginecología y obstetricia (*tablas 6-9, gráficas 4-8 del anexo*), al igual que en el *S. aureus*, se puede observar un aumento progresivo de los casos, que se

concentran principalmente en atención primaria, aunque no se aprecian diferencias significativas en cuanto a resistencias.



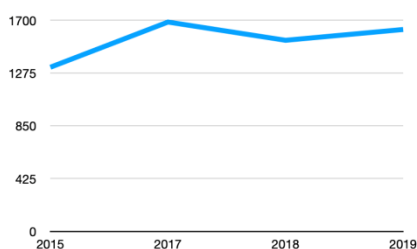
Gráfica 4: Incidencia *Escherichia coli* en adultos y niños que acuden a urgencias, mujeres en consultas de ginecología y obstetricia y atención primaria.

Fuente: elaboración propia

5.3 PSEUDOMONA AERUGINOSA

En el caso de la *P. aeruginosa*, solo se han estudiado la resistencia de los antibióticos entre el 2015 y el 2019 y el número de casos.

Como se puede apreciar en la [gráfica 5](#), ha habido un crecimiento progresivo, aunque no tan pronunciado como en la *E. coli* o el *S. aureus*, de los casos a lo largo de los años.



Gráfica 5: Número de casos *Pseudomonas aeruginosa* entre el 2015 y el 2019

Fuente: elaboración propia

Las resistencias, recogidas en la [tabla 10](#), se mantienen constantes para los diferentes grupos de antibióticos, a excepción del descenso significativo que experimenta el aztreonam, probablemente al haber sido asociado con otros antibióticos.

Haciendo una comparación del número de casos de *S. aureus*, *E. coli* y *P. aeruginosa*, se observa que la *E. coli* es la más frecuente a lo largo de los años con valores entre el 70 y el 72%, seguida por el *S. aureus*, con valores entre el 15 y el 16% y, finalmente, la *P. aeruginosa*, con valores entre el 13 y 14%. Aunque los casos de estas bacterias han ido aumentando, se aprecia que su proporción se mantiene, por lo tanto, su frecuencia ha aumentado de manera proporcional, reflejado en la [gráfica 9 del anexo](#).

5.4 IMPACTO ECONÓMICO

Para la segunda parte de la investigación, una vez demostrado el aumento de las resistencias, y teniendo en cuenta los resultados favorables que presentan los fagos, se pretenderá estudiar el impacto económico que podrían provocar si se utilizaran en vez de los antibióticos. Para ello, se han estudiado los ingresos totales en el Hospital Universitario 12 de Octubre en el 2019 y se han seleccionado dos de los GRD (grupos relacionados de diagnóstico) causados por bacterias que se encuentran entre los 25 más frecuentes del hospital. Los GRDs seleccionados han sido las infecciones del riñón y tracto urinario y otros tipos de neumonía. De ellas, se ha calculado a través de los casos y la estancia media, el porcentaje que representan de todos los casos del hospital en el 2019. Tras esto, se pretende calcular el gasto añadido que supone el tratamiento con antibióticos y más tarde el tratamiento con fagos.

5.4.1 E. COLI

En el año 2019 se produjeron 45.358 ingresos en el Hospital Universitario 12 de Octubre de los cuales el 1,77% correspondían a infecciones de riñón y tracto urinario, lo que supone 804 casos [14]. Teniendo en cuenta que el 90% de las infecciones de riñón y tracto urinario son causadas por *E. coli*, suponemos que de los 804 casos, 724 serán causados por *E. coli* [6].

A continuación, se procederá a calcular el gasto del tratamiento antibiótico durante el ingreso del paciente, sabiendo que la estancia media es de 5,60 días. El coste de los tratamientos antibióticos más frecuentemente empleados contra la *E. coli*, por paciente se ve reflejado en la siguiente tabla [14].

ANTIMICROBIANO	COSTE (€/DÍA)	ESTANCIA MEDIA	GASTO TOTAL (€)
Ampicilina/Amoxicilina	7,25	5,60	40,60
Ciprofloxacino	1,02	5,60	5,71

Tabla 1: Precio tratamiento antibiótico *E. coli*

Se comenzará el tratamiento antibiótico de los 724 pacientes con ampicilina, de los cuales 440,19 deberán iniciar un nuevo ciclo de tratamiento con ciprofloxacino a causa de las tasas de resistencia del 60,8% de la *E. coli* frente a la ampicilina. Nuevamente se encuentra que de los 440,19 pacientes tratados con ciprofloxacino, el 30,1%, lo que supone 132,50 pacientes, fracasará por la tasa de resistencia de *E. coli* encontrada frente al ciprofloxacino.

El gasto total ocasionado por el tratamiento antibiótico de *E. coli* resistente y que por tanto, no resulta efectivo se muestra en la [tabla 2](#).

Debido a que los fagos no se han comercializado, su precio es únicamente el coste de enviar la bacteria al laboratorio para seleccionar el fago.

El precio de un paquete de menos de 1 kg, de carácter urgente, es de 17,90€. [19]

El coste del tratamiento de fagos en los 724 afectados por *E. coli* se ve reflejado en la [tabla 3](#). La eficacia de los fagos ha demostrado ser de un 92,4% [13], de manera que de los 724 pacientes, 669 pacientes serán tratados con éxito y en 55 pacientes, el tratamiento no será eficaz.

AMPICILINA

Gasto 1 paciente	40,6 €
Gasto 724 pacientes	29.394,40 €
% Resistencia	60,8 %
Pacientes resistentes	440,19
Gasto pacientes resistentes	17.871,71 €

CIPROFLOXACINO

Gasto 1 paciente	5,71 €
Gasto 440,19 pacientes	2513,48 €
% Resistencia	30,1 %
Pacientes resistentes	132,50
Gasto pacientes resistentes	756,58 €

Gasto total pacientes resistentes	18.628,29 €
-----------------------------------	-------------

FAGOS

Gasto 1 paciente	17,90 €
Gasto 724 pacientes	12.959,60 €
% Resistencia	92,4 %
Pacientes resistentes	55

Gasto total pacientes resistentes	984,50 €
-----------------------------------	----------

Tabla 2: Gasto total en pacientes resistentes al tratamiento antibiótico en *E. coli*.

Tabla 3: Gasto total en pacientes resistentes a los fagos en *E. coli*.

5.4.2 P. AERUGINOSA

De los ingresos en el año 2019 mencionados anteriormente, las neumonías, con 1027 casos, suponen el 2,26% de todos los casos. Teniendo en cuenta que el 60% de las neumonías son causadas por *P. aeruginosa* [3], suponemos que de los 1027 casos, 616 son causados por esta bacteria. A continuación, se procederá a calcular el gasto del tratamiento antibiótico durante el ingreso del paciente, sabiendo que la estancia media en estos casos es de 7,09 días. El coste de los tratamientos antibióticos más frecuentemente empleados contra la *P. aeruginosa*, por paciente se ve reflejado en la siguiente tabla.

ANTIMICROBIANO	COSTE (€/DÍA)	ESTANCIA MEDIA	GASTO TOTAL (€)
Piperacilina + Tazobact	7,49	7,09	53,10
Imipenem	12,06	7,09	85,51
Tobramicina	4,44	7,09	31,48

Tabla 4: Precio tratamiento antibiótico *P. aeruginosa*

Dada la patogenicidad del germen, se precisan asociaciones antibióticas. Se comenzará el tratamiento antibiótico de los 616 pacientes con la asociación de imipenem y tobramicina. Debido a una tasa de resistencia del 23%, a 153,64 pacientes les resultará inefectivo el tratamiento, de forma que deberán ser sometidos a un segundo ciclo de tratamiento antibiótico con piperacilina y tazobactam. En este segundo ciclo, se encontrará una resistencia de 26,3%, de manera que de los 153,64 pacientes, a 40,41 pacientes les fracasará, nuevamente el tratamiento con piperacilina tazobactam.

Considerando el precio de los fagos de 17,90€, se calculará el precio del tratamiento a base de fagos de los 616 pacientes afectados por neumonía por *P. aeruginosa*.

El coste del tratamiento de fagos en los 616 afectados se ve reflejado en la [tabla 6](#). La eficacia de los fagos ha demostrado ser de un 92,4%, de manera que de los 616 pacientes, 569 pacientes serán tratados con éxito y en 47 pacientes, el tratamiento no será eficaz.

IMIPENEM Y TOBRAMICINA

Gasto 1 paciente	116,99 €
Gasto 616 pacientes	72.065,84 €
% Resistencia	23 %
Pacientes resistentes	141,68
Gasto pacientes resistentes	16.575,14 €

PIPERACILINA

Gasto 1 paciente	53,10 €
Gasto 141,68 pacientes	7523,21 €
% Resistencia	26,3 %
Pacientes resistentes	37,26
Gasto pacientes resistentes	1978,51 €

Gasto total pacientes resistentes 18.553,14 €

FAGOS

Gasto 1 paciente	17,90 €
Gasto 616 pacientes	11.026,40 €
% Resistencia	92,4 %
Pacientes resistentes	47

Gasto total pacientes resistentes 841,30 €

Tabla 5: Gasto total en pacientes resistentes al tratamiento antibiótico en *P. aeruginosa*.

Tabla 6: Gasto total en pacientes resistentes a los fagos en *P. aeruginosa*.

6 ANÁLISIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Partiendo del número de infecciones de riñón y tracto urinario del Hospital Universitario 12 de Octubre, se ha calculado cuántos de ellos tendrían infección por *E. coli*, obteniendo una muestra de 724 pacientes. Conociendo las tasas de resistencia se ha podido determinar en cuántos de ellos no serían efectivos los tratamientos y el gasto que ello conllevaría. Todo ello reflejado en la [tabla 2](#).

De igual forma se ha calculado el número de pacientes que tendrían neumonía por *P. aeruginosa* y los gastos generados por las mismas así como los costes del tratamiento a base de fagos.

Los gastos derivados del tratamiento de *E. coli* fueron de 31.907,88€, de los cuales se puede considerar que 18.628,29€ han supuesto un gasto no efectivo.

En el caso de la *P. aeruginosa*, los gastos derivados del tratamiento fueron de 79.589,05€, de los cuales, se puede considerar que 18.553,14€ han supuesto nuevamente un gasto no efectivo.

En cuanto a los fagos, el gasto del tratamiento, teniendo en cuenta el tamaño de las muestras, sería de 12.959,60€ para el tratamiento de *E. coli* y de 11.026,40€ para el tratamiento de la *P. aeruginosa*, siendo el gasto no efectivo según las tasas de resistencia conocidas de 984,50€ y 841,30€ respectivamente.

Comparando los datos del gasto de ambas opciones terapéuticas, se obtiene una disminución del gasto no efectivo con el empleo de la fagoterapia de 17.643,79€ para *E. coli* y de 17.771,84€ para la *P. aeruginosa*. En la [tabla 11 del anexo](#) se muestra el porcentaje de gasto no efectivo con respecto al total de ambas opciones terapéuticas.

7 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

El inadecuado empleo de los antibióticos está generando un incremento progresivo de las resistencias a lo largo de los años, obligándonos a buscar nuevos tratamientos para los gérmenes resistentes.

La fagoterapia, es uno de ellos, pero no el único.

Urge encontrar nuevos métodos para combatir la resistencia antibiótica porque, se seguir así, como indica la OMS, en el 2050 las muertes por bacterias resistentes reemplazarán al cáncer y se convertirán en la mayor causa de muerte en el mundo.

Por tanto, tanto la fagoterapia como otros tratamientos con carácter bactericida, plantean multitud de líneas de investigación; desde el estudio de su propio desarrollo y seguridad, como el carácter logístico que conllevaría su comercialización, así como estudios de carácter social que indiquen el grado de aceptación de estos nuevos métodos en la población.

8 BIBLIOGRAFÍA

- [1] Ainia. (14 de Noviembre de 2016). *Bacteriófagos para el control microbiológico de la agricultura*. Obtenido de Ainia: <https://www.ainia.es/tecnoalimentalia/tecnologia/bacteriofagos-para-el-control-microbiologico-de-la-agricultura/> [Consulta: 18 junio 2021]
- [2] Domingo-Calap, P., & Delgado-Martínez, J. (2018). Bacteriophages: Protagonists of a Post-Antibiotic Era. *Antibiotics*, 18. [Consulta: 15 junio 2021]
- [3] Elsevier. (2005). Neumonía por *Pseudomona aeruginosa*. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 30-36. [Consulta: 13 diciembre 2021]
- [4] García, C. (25 de Abril de 2018). *Terapia fágica frente a Salmonella, Campylobacter y E. coli*. Obtenido de aviNews: <https://avicultura.info/terapia-fagica-frente-a-salmonella/> [Consulta: 23 junio 2021]
- [5] Guiaprioam. (21 de Mayo de 2021). *Coste de los antimicrobianos*. Obtenido de Guiaprioam: <https://www.guiaprioam.com/indice/coste-directo-de-los-antimicrobianos-actualizado-enero-2017/> [Consulta: 3 noviembre 2021]
- [6] Jameson, J. L., Fauci, A., Kasper, D., & Hauser, S. (2019). *Harrison principios de medicina interna, 20 edición*. McGraw-Hill Interamericana de España. [Consulta: 12 diciembre 2021]
- [7] López-Pueyo, M. (Enero de 2011). *Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos*. Obtenido de Medicina intensiva: <https://www.medintensiva.org/es-multirresistencia-antibiotica-unidades-criticos-articulo-S0210569110002536> [Consulta: 26 junio 2021]
- [8] Lorenzo, F. (13 de Abril de 2016). *Bacteriófagos: pequeños grandes aliados en la lucha contra los patógenos alimentarios*. Obtenido de Betelgeux: <https://www.betelgeux.es/blog/2016/04/13/bacteriofagos-pequenos-grandes-aliados-en-la-lucha-contra-los-patogenos-alimentarios/> [Consulta: 9 agosto 2021]
- [9] Mayer, g. (10 de Julio de 2012). *Bacteriología - Capítulo Siete Bacteriófagos*. Obtenido de University of South Carolina School of Medicine: <https://www.microbiologybook.org/Spanish/chapter7.htm> [Consulta: 1 diciembre 2021]
- [10] Megía González, R. (16 de Marzo de 2020). *Virus III: El ciclo replicativo de los virus*. Obtenido de Genotipia: <https://genotipia.com/virus-reproduccion/> [Consulta: 16 agosto 2021]
- [11] Mensa, J., & Gatell, J. M. (2009). *Guía de terapéutica antimicrobiana*. Sabadell: Antares. [Consulta: 12 diciembre 2021]

- [12] Organización Mundial de la Salud. (31 de Julio de 2020). *Resistencia a los antibióticos*. Obtenido de Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibioticos> [Consulta: 3 agosto]
- [13] Reina, J., & Reina, N. (2018). Fagoterapia ¿una alternativa a la antibacoterapia? *Official Journal of the Spanish Society of Chemotherapy*, 4. [Consulta: 3 agosto]
- [14] Servicio de contabilidad del Hospital Universitario 12 de Octubre. (2021). *Coste de las unidades de hospitalización*. Madrid. [Consulta: 5 diciembre 2021]
- [15] Servicio de microbiología del Hospital Universitario 12 de Octubre. (2016). *Resistencia a los antimicrobianos de los microorganismos más frecuentemente aislados en el hospital durante el año 2015*. Madrid. [Consulta: 29 octubre 2021]
- [16] Servicio de microbiología del Hospital Universitario 12 de Octubre. (2018). *Resistencia a los antimicrobianos de los microorganismos más frecuentemente aislados en el hospital durante el año 2017*. Madrid. [Consulta: 29 octubre 2021]
- [17] Servicio de microbiología del Hospital Universitario 12 de Octubre. (2019). *Resistencia a los antimicrobianos de los microorganismos más frecuentemente aislados en el hospital durante el año 2018*. Madrid. [Consulta: 29 octubre 2021]
- [18] Servicio de microbiología del Hospital Universitario 12 de Octubre. (2020). *Resistencia a los antimicrobianos de los microorganismos más frecuentemente aislados en el hospital durante el año 2019*. Madrid. [Consulta: 29 octubre 2021]
- [19] SEUR. (2021). *SEUR envío de paquetería y mensajería nacional e internacional*. Obtenido de Contrata envío urgente SEUR: <https://www.seur.com/envío-online/es/?paso=1> [Consulta: 12 diciembre 2021]