

María del Mar
**Tomás
Carmona**

**“Debemos erradicar
las bacterias
resistentes para
evitar crisis
sanitarias”**

**“El futuro pasa por
recuperar los antibióticos
combinándolos con fagos u
otras moléculas adyuvantes
que les devuelvan su eficacia”**

María del Mar Tomás Carmona (Granada, 1976) es licenciada en Medicina por la universidad de su ciudad natal y, tras terminar la carrera, se especializó en Microbiología en el Chuac. Desde el principio combinó la práctica clínica con su pasión por la investigación. Desarrolló su tesis doctoral en el seno del grupo de Germán Bou y realizó estancias en el Centro de Investigaciones Biológicas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), en Madrid, y en la Health Protection Agency de Londres. En la actualidad, lidera el grupo de investigación de Microbiología Traslacional y Multidisciplinar del Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC) —donde están desarrollando importantes proyectos internacionales para hacer frente a la resistencia bacteriana a los antibióticos— y es integrante de la junta directiva y portavoz de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Por Daniel Viña

¿En qué situación nos encontramos actualmente con respecto a las infecciones por bacterias multirresistentes a los antibióticos?

Por una parte, la situación es crítica, porque las bacterias resistentes a los antibióticos ya están causando muchísimas infecciones crónicas. No se limitan al ámbito hospitalario, sino que también están presentes fuera del hospital. La Organización Mundial de la Salud, en su última actualización de patógenos prioritarios, ha incluido la tuberculosis y el gonococo resistentes a los antibióticos. Sin embargo, también hay que lanzar un mensaje de tranquilidad, porque los programas de investigación potencian cada vez más estrategias y tratamientos innovadores, financiando los proyectos con mayor po-

tencial. La inversión ha aumentado de forma notable en los últimos cinco años. En el caso de la fagoterapia, que es la línea estrella de nuestro grupo de investigación, hemos captado fondos muy importantes.

Según la SEIMC, cada año se producen 26.000 fallecimientos en España debido a resistencias microbianas. ¿Cuáles son los principales peligros?

Lo que ocurre es que muchas enfermedades que provocan inmunosupresión —como el cáncer u otras patologías crónicas— cursan con infecciones que, en muchas ocasiones, son causadas por bacterias resistentes. Aunque la enfermedad basal del paciente sea otra, lo que le lleva a ingresar es la infección. Se trata de una cuestión muy grave, y se estima que en 2050 supondrá la principal causa de muerte. Nos encontramos ante un problema generalizado. Las bacterias resistentes a los antibióticos están presentes en prácticamente todo tipo de infecciones, tanto hospitalarias como comunitarias. Afectan especialmente a pacientes vulnerables, pero cada vez lo harán más a quienes acuden al hospital para una intervención rutinaria y terminan contagiándose con una bacteria resistente.

¿Cómo ha evolucionado su trabajo en los últimos veinte años, cuando comenzó su tesis doctoral?

“LA SITUACIÓN ES CRÍTICA, PERO HAY QUE LANZAR UN MENSAJE DE TRANQUILIDAD PORQUE LA INVESTIGACIÓN POTENCIA CADA VEZ MÁS ESTRATEGIAS Y TRATAMIENTOS INNOVADORES”

He de agradecer el apoyo de las instituciones sanitarias, especialmente al Sergas y al Instituto de Salud Carlos III, porque han abierto vías de estabilización para perfiles como el mío: una figura mixta que compagina la labor asistencial con la investigación. Esto me da la capacidad de ser muy competitiva en convocatorias internacionales, porque si no tienes tiempo ni capacidad para viajar, no captas fondos fuera. Me siento integrada en el sistema y estoy muy contenta. Llevo años formando a investigadores predoctorales y posdoctorales que alcanzan cada vez mejores po-

siciones y se estabilizan. Estamos creando un flujo de trabajo estable para tener éxito en los próximos años, tanto a nivel nacional como internacional. Además, tejemos redes de trabajo con los clínicos, porque nos necesitamos mutuamente para abordar los problemas, desarrollar proyectos, hacer publicaciones y optar a convocatorias de manera conjunta.

¿Cuáles son las infecciones provocadas por bacterias resistentes más comunes que se encuentran en su día a día?

El principal problema es la *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos. Encontrar un tratamiento para ella es ahora mismo una prioridad mundial, y todos

los grupos de investigación con mayor potencial se han centrado en ello. En segundo lugar, destacaría la tuberculosis resistente. Frente a ella, un equipo español —junto con el grupo Zenda— desarrolla una vacuna que ya está en fase dos experimental, lo que aporta mucha esperanza. También nos encontramos con *Pseudomonas aeruginosa*, que provoca un número importante

“SE ESTIMA QUE, EN 2050, LA RESISTENCIA MICROBIANA SUPONDRÁ LA PRINCIPAL CAUSA DE MUERTE”



"EL PRINCIPAL PROBLEMA ES LA KLEBSIELLA PNEUMONIAE RESISTENTE A CARBAPENÉMICOS. ENCONTRAR UN TRATAMIENTO PARA ELLA ES AHORA MISMO UNA PRIORIDAD MUNDIAL"

de infecciones crónicas. Aunque su resistencia ha bajado un poco, sigue siendo un problema importantísimo porque aparece en enfermedades como la fibrosis quística o infecciones osteoarticulares o del tracto urinario. Se trata de un patógeno muy complicado. Otro ejemplo similar es la *Escherichia coli*.

¿Dónde radica el reto a la hora de buscar tratamiento?

El gran problema lo tenemos con los bacilos gramnegativos. En los grampositivos ha habido cierta innovación y han aparecido nuevos tratamientos en los últimos años, por lo que no deberíamos estar tan preocupados. La principal dificultad está en los gramnegativos, para los cuales no se ha encontrado un tratamiento definitivo. Hasta ahora se han modificado moléculas y antibióticos existentes, pero las bacterias los reconocen y se adaptan rápidamente. Por ello, se ha partido de cero buscando nuevos mecanismos moleculares y tratamientos innovadores, y en eso estamos trabajando.

¿Cómo se aborda el problema desde el punto de vista hospitalario para evitar infecciones nosocomiales?

Desde el Servicio de Microbiología, junto con las unidades de Cuidados Intensivos y Reanimación, el Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública y los quirófanos, desarrollamos protocolos en común para detectar bacterias resistentes de forma precoz mediante técnicas moleculares con las que damos respuesta en apenas dos horas. De esta forma evitamos brotes. Esto contrasta con lo que ocurría hace años. Mi tesis doctoral trató sobre un *Acinetobacter baumannii* resistente a todos los antibióticos, causante de un brote en la UCI que afectó a más de cincuenta pacientes. Hubo que desalojar a todos los ingresados, limpiar a fondo e incluso reestructurar la unidad porque la bacteria estaba por todas partes. Afortunadamente, esto está cada vez más controlado. A cualquier paciente sospechoso o que vaya a ingresar en

unidades estériles se le realizan técnicas rápidas de detección de genes de resistencia, lo que evita que se repitan brotes de esa magnitud.

¿A qué se debe el incremento generalizado de la resistencia a los antibióticos?

Es un fenómeno multifactorial. En primer lugar, se debe al uso excesivo o inadecuado de los antimicrobianos, aunque la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, junto con los especialistas del Programa de Optimización de Uso de Antibióticos (PROA), ha mejorado muchísimo esta situación y ha favorecido que se empleen correctamente. En España y en otros países de Europa el mal uso se ha corregido en gran medida. Por otro lado, el cambio climático y la contaminación atmosférica favorecen la expansión de estas bacterias y su capacidad para sobrevivir en condiciones hostiles. Aquellas sometidas a estrés ambiental desarrollan mecanismos de supervivencia que, con frecuencia, son los mismos que las protegen frente a los antibióticos. Ya encontramos bacterias resistentes en el ambiente y en el ganado, lo que ha facilitado su propagación por la comunidad. Por ello, las instituciones sanitarias han impulsado la estrategia *One Health* —una única salud—. Es fundamental entender que no basta con actuar solo en el hospital: hay que tomar medidas en el ganado y en el medio ambiente, porque todo lo que está en ese ecosistema interrelacionado termina llegando al paciente. Por esa razón, las estrategias *One Health* son muy importantes para erradicar la transmisión. Hemos llegado a un punto de no retorno. Debemos erradicar las bacterias resistentes para evitar crisis sanitarias.

¿La sociedad es consciente de lo que supone la resistencia a los antibióticos?

"EL AUMENTO DE LA RESISTENCIA ES UN FENÓMENO MULTIFACTORIAL QUE ABARCA EL USO INADECUADO DE LOS ANTIMICROBIANOS, EL CAMBIO CLIMÁTICO Y LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA"

Seguimos sin ser conscientes. En muchas ocasiones, los pacientes tienen una enfermedad de base o crónica y, aunque se infecten por este tipo de bacterias, asumen que su mala evolución depende únicamente de su patología principal. No perciben que la infección resistente es lo que realmente los ha llevado al hospital. En estas personas vulnerables, la resistencia antimicrobiana queda enmascarada. Las bacterias se aprovechan de su bajada de defensas para atacar. Por otro lado, la población inmunocompetente tampoco es consciente porque, en principio, estas bacterias no suelen provocar patologías graves. La sociedad no le da visibilidad al problema porque no lo sufre de forma generalizada. Sin embargo, esto cambiará cuando empiece a afectar de lleno a personas sanas, algo que ya estamos viendo con las infecciones de transmisión sexual. Ya existen cepas de gonococo resistentes a todo —algo muy importante si tenemos en cuenta que, en los últimos años, se ha producido un incremento del 200 % en las infecciones de transmisión sexual—, y no lograr erradicarlas puede provocar

"EN PERSONAS CON ENFERMEDADES DE BASE O CRÓNICAS, LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA QUEDA ENMASCARADA"

complicaciones graves a largo plazo, como esterilidad. Es fundamental transmitir que este problema puede afectar a cualquiera. Si retrocedemos a la época preantibiótica, una simple herida o una infección de garganta, que hoy curamos con una pastilla, podrían ser letales. No podemos permitirnos ese retroceso, tenemos que buscar soluciones que ayuden a los antibióticos a seguir siendo eficaces.

El grupo de investigación que dirige trabaja para ello. ¿Cuáles son sus líneas de trabajo?

Llevamos muchos años enfocadas en presentar tesis internacionales para ganar visibilidad y optar a programas colaborativos globales. Nuestras líneas de investigación se dividen principalmente en dos bloques. El primero está centrado en desarrollar técnicas rápidas de detección de patógenos resistentes. Hemos creado plataformas basadas en la tecnología CRISPR —en colaboración con hospitales como Marqués



"LAS ESTRATEGIAS ONE HEALTH SON MUY IMPORTANTES PARA ERRADICAR LA TRANSMISIÓN"

de Valdecilla y grupos internacionales de Copenhague—, con las que podemos detectar cualquier virus o bacteria en una muestra clínica. Tras la popularización de la PCR durante la pandemia de Covid-19, la próxima gran innovación serán las plataformas CRISPR. Son sistemas sencillos, económicos y que ofrecen la posibilidad de realizar diagnósticos directamente en las consultas o incluso como autodiagnóstico, sin necesidad de un laboratorio. Poseen una sensibilidad y especificidad similares a la PCR, pero son más baratas y versátiles.

¿Y el segundo?

La fagoterapia, que nos apasiona. Inicialmente queríamos identificar qué fagos actuaban contra bacterias específicas. En colaboración con el Instituto de Salud Carlos III, conseguimos un proyecto nacional muy importante, financiado con 4,5 millones de euros, para crear colecciones de fagos y establecer procedimientos y regulaciones para su uso como producto médico. Gracias a este trabajo previo, ahora coordinamos un proyecto internacional junto a investigadores de Polonia, Inglaterra, Bruselas e Israel, con una financiación de 2,5 millones de euros. Desarrollamos bancos de fagos con mayor potencial frente a tres bacterias claves: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Hemos avanzado tanto que nos han invitado a participar en el mayor proyecto que jamás imaginé: un programa Horizonte 2030 para establecer

la regulación internacional de la fagoterapia. Lo coordina un grupo de Toronto y participan nueve equipos en un ensayo clínico intercontinental. Nosotras somos las representantes de España y el segundo grupo de Europa. Este consorcio cuenta con una financiación de 15 millones de euros para realizar un ensayo clínico de infecciones de tracto urinario recurrentes por *Escherichia coli*, utilizando productos de fagoterapia desarrollados por los grupos seleccionados. En este ensayo participan también varios servicios del Chuac: Enfermedades Infecciosas, Farmacia y Urología.

¿Cómo funciona la fagoterapia?

Un fago es un virus con la capacidad de destruir la bacteria de interés. Nosotros contamos con colecciones de fagos perfectamente caracterizados a nivel molecular, porque es fundamental confirmar que no portan genes de toxicidad, de resistencia ni que les permitan integrarse en el genoma de la bacteria. Después, analizamos el porcentaje de infectividad de la colección y seleccionamos los más eficaces. Sobre ellos

"NO BASTA CON ACTUAR SOLO EN EL HOSPITAL: HAY QUE TOMAR MEDIDAS EN EL GANADO Y EN EL MEDIO AMBIENTE"

realizamos curvas de muerte bacteriana *in vitro* empleando aparatos automatizados en laboratorio y nos quedamos con los que actúan sobre nuestra diana. Los unimos en un único producto y comprobamos que evitan que la bacteria desarrolle resistencia. De esta forma hemos conseguido eficacias del cien por cien *in vitro*. Una vez seleccionados, pasamos a la producción a gran escala, cumpliendo los requisitos tanto de la Agencia Española del Medicamento como de la Agencia Europea. El producto debe quedar completamente estéril, libre de restos bacterianos o de ADN para que no pueda hacerle ningún daño al paciente. Cuando se cumplen todos esos requisitos, el siguiente paso es elegir la vía de administración en colaboración con el Servicio de Farmacia.

¿Qué vías son las más empleadas?

La vía tópica suele ser la más exitosa, porque llega mucho mejor al objetivo. Ha tenido mucho éxito en infecciones de quemados y en úlceras, donde alcanza eficacias cercanas al cien por cien. La vía intravenosa es más compleja, porque en ella se produce respuesta inmunitaria y nuestros propios anticuerpos podrían evitar la acción del fago. Para maximizar la eficacia, aconsejamos combinar dos vías de administración. El gran reto es que el fago es tan específico que, si no llega a su diana exacta, no hace nada. En casos de sepsis grave en la UCI, el paciente puede fallecer antes de que el fago tenga tiempo de actuar. Por eso el éxito inmediato de la fagoterapia reside en tratar infecciones crónicas, con lo que, además, se evitarían complicaciones agudas en el futuro.

¿Cuáles son las ventajas del uso de fagos?

Europa está apostando decididamente por la fagoterapia por tres motivos. Primero, porque es un tratamiento natural y carece de toxicidad. Segundo, por su efecto sinérgico con los antibióticos. Y tercero, porque permite una medicina totalmente personalizada que puede alcanzar una eficacia superior al 85 % frente a bacterias resistentes a todo.

¿Existen alternativas para hacer frente a bacterias resistentes a antibióticos?

Sí. Además de los fagos líticos existen los lisogénicos, que se integran en el interior de la bacteria. Estos virus portan proteínas sumamente interesantes —como lisinas— que, purificadas, constituyen un

"EL PROBLEMA PUEDE AFECTAR A CUALQUIERA. SI RETROCEDEMOS A LA ÉPOCA PREANTIBIÓTICA, UNA SIMPLE HERIDA O UNA INFECCIÓN DE GARGANTA PODRÍAN SER LETALES"

producto médico en sí mismo. Hay empresas que ya desarrollan tratamientos basados en ellas. Otras alternativas son la ingeniería de fagos para crearlos a medida con los genes deseados o trabajar solo con fragmentos del virus. Existen también moléculas antivirulentas —que inhiben la virulencia del patógeno para que, de esta forma, no se formen biocapas que provoquen las infecciones crónicas—, moléculas *anti-persistir* —que atacan a las bacterias cuando entran en fase de latencia— o los péptidos antibacterianos. Sin embargo, mi experiencia me dice que muchos de estos enfoques fracasan en la fase *in vivo*, resultando tóxicos o ineficaces. La gran ventaja del fago es que se trata de un ser vivo que se adapta evolutivamente frente a la bacteria. La comunidad científica tiene claro que el futuro pasa por recuperar los antibióticos combinándolos con fagos u otras moléculas adyuvantes que les devuelvan su eficacia. Ahí reside nuestra gran esperanza para evitar una crisis sanitaria. Es muy importante recuperar los betalactámicos, porque ahí reside la clave del éxito en el 80% de las infecciones.

Más allá de las infecciones resistentes a antibióticos se está produciendo un incremento de otras enfermedades, como el sarampión. ¿En qué situación nos encontramos?

De nuevo, las posibles causas de la vuelta del sarampión son múltiples. En primer lugar, está claro que hay una tendencia antivacunas importante debido a la situación política. Esto va asociado al fenómeno de las noticias falsas, como las que afirman que las vacunas provocan autismo. En segundo lugar, la pandemia de Covid-19 nos obligó a vacunar en condiciones de emergencia y hubo una tendencia a pensar que, como no se erradicaba el virus al cien por cien —pocas vacunas son verdaderamente neutralizantes—, ya no servía de nada. La realidad es que la vacunación



salvó millones de vidas y evitó Covid-19 persistente. Sin embargo, como nos centramos en abordar la crisis sanitaria del coronavirus, puede que el calendario vacunal no se cumpliera en determinadas poblaciones. Por otra parte, hay que tener en cuenta que, en el caso del sarampión, son necesarias dos dosis. La cobertura de la primera se sitúa en torno al 95 %, pero en la segunda se produce un descenso en ciertos grupos poblacionales vulnerables o socialmente inestables. Esto permite al virus encontrar una vía de escape.

¿Qué se está haciendo para evitarlo?

Para quienes nacieron después de 1978 —se considera que los nacidos antes pasaron el sarampión— se recomienda una dosis de refuerzo de la vacuna para evitar que el virus circule de forma silente entre adultos y encuentre una vía de replicación, aunque no provoque un brote grave. También se aconseja que se administre

"LA FAGOTERAPIA CARECE DE TOXICIDAD, POSEE UN EFECTO SINÉRGICO CON LOS ANTIBIÓTICOS Y PERMITE UNA MEDICINA TOTALMENTE PERSONALIZADA"

"EL GRAN RETO ESTÁ EN QUE EL FAGO ES TAN ESPECÍFICO QUE, SI NO LLEGA A SU DIANA EXACTA, NO HACE NADA"

un refuerzo a los profesionales sanitarios, que, además, deben tener en cuenta esta enfermedad en su diagnóstico diferencial cuando vean lesiones que les llamen la atención. No pueden pensar que el sarampión está erradicado, porque, de hecho, la Organización Mundial de la Salud ha dicho que no lo está. En Rumanía se ha producido una explosión de casos, y España ya no se considera un país libre de la enfermedad. Los sanitarios deben hacer pruebas de PCR, que permiten un diagnóstico rápido e importante. De esta forma, se puede vacunar, hacer estudios de vigilancia epidemiológica y evitar brotes mayores. La buena noticia es que la mayoría de la población está inmunizada y que en España se cree en la inmunización. Eso evita brotes importantes, pero sí estamos viendo pequeños focos. Si no se toman medidas y no se cumple rigurosamente el calendario vacunal, especialmente en los niños, el problema puede seguir creciendo y convertirse en algo más grave.