

Phage therapy against multiresistant bacteria

Fagoterapia frente a bacterias multirresistentes

Washington Paúl Culqui Molina¹ , Mario David Pinta Riofrio¹ , Paola Monserrath Jiménez Espinosa¹ , Melany Alexandra Suárez Jurado¹ 

¹Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Matriz Ambato, Ecuador.

Submitted: 03-11-2023

Revised: 04-02-2024

Accepted: 10-05-2024

Published: 11-05-2024

How to Cite: Culqui Molina WP, Pinta Riofrio MD, Jiménez Espinosa PM, Suárez Jurado MA. Phage therapy against multiresistant bacteria. Interamerican Journal of Health Sciences. 2024; 4:91. <https://doi.org/10.59471/ijhsc202491>

ABSTRACT

Phage therapy is a promising therapeutic strategy in the treatment of bacterial infections, especially those resistant to antibiotics. It consists of the use of bacteriophages, viruses that selectively infect and destroy bacteria. Bacteriophages can replicate within pathogenic bacteria, offering a precise alternative to conventional antibiotics. It has shown encouraging results in preclinical and clinical studies, showing efficacy in infections unresponsive to antibiotics. Bacteriophages can be customized to target specific bacterial strains, allowing for an individualized approach to treatment. Although there are challenges and limitations, significant advances are being made in this field. More research and regulation is required for its development and wider adoption. Phage therapy offers real hope in the treatment of bacterial infections, but its potential impact on public health needs further investigation.

KEYWORDS

Bacteriophage Therapy, Phage Therapy, Bacteriophage Therapy.

RESUMEN

La fagoterapia es una estrategia terapéutica prometedora en el tratamiento de infecciones bacterianas, especialmente las resistentes a los antibióticos. Consiste en el uso de bacteriófagos, virus que infectan y destruyen bacterias de manera selectiva se ha demostrado resultados alentadores en estudios preclínicos y clínicos, mostrando eficacia en infecciones. Los bacteriófagos pueden ser personalizados para abordar cepas bacterianas específicas, permitiendo un enfoque individualizado en el tratamiento. Aunque hay desafíos y limitaciones, se están haciendo avances significativos en este campo. Se requiere más investigación y regulación para su desarrollo y adopción más amplia. La fagoterapia ofrece una esperanza real en el tratamiento de infecciones bacterianas, pero es necesario seguir investigando su potencial impacto en la salud pública. Nuestro objetivo es: Evaluar la eficacia y seguridad de la fagoterapia como alternativa al tratamiento convencional de las infecciones bacterianas, tanto en humanos como en animales, mediante la revisión de estudios científicos recientes.

PALABRAS CLAVE

Terapia Bacteriofágica, Terapia Fágica, Terapia con Bacteriófagos.

INTRODUCCIÓN

Las bacterias multirresistentes se están volviendo un problema muy grave para nuestra sociedad, se estima que para el 2050 las bacterias multirresistentes mataran a más personas que el cáncer, pero ¿cómo es que una bacteria adquiere esta inmunidad a los antibióticos?

Las bacterias logran esta resistencia a múltiples fármacos a través de mutaciones que modifican moléculas llamadas porinas que permiten que estos antibióticos atraviesen la pared bacteriana y hagan que la célula bacteriana sea impermeable. Este tipo de resistencia es particularmente común en algunas Enterobacteriaceae como Klebsiella, Enterobacter y Serratia. Después de todo, la resistencia a los antibióticos amenaza los resultados de la medicina moderna. Dada la facilidad y frecuencia con la que viaja la gente, la resistencia a los antibióticos es un problema mundial. El uso excesivo de antibióticos puede hacer que algunas bacterias muten o permitir el crecimiento de bacterias resistentes. Estos cambios hacen que las bacterias sean más fuertes, haciendo que la mayoría o todos los antibióticos no funcionen y no eliminen estos organismos. Sin embargo, tenemos una solución para estas bacterias multirresistentes: Los bacteriófagos.⁽¹⁾

Los bacteriófagos, también llamados fagos, Es un virus que infecta y mata bacterias que causan diversas enfermedades. Por tanto, son una posible alternativa de solución al problema de la resistencia a los antibióticos. Un fago se une a un patógeno huésped, inyecta su material genético, se replica allí y lo destruye. De esta manera, de un fago emerge una nueva generación de virus, lista para atacar a las restantes bacterias del mismo tipo, desencadenando una reacción en cadena que destruye al patógeno.⁽²⁾

Se tratan de “parásitos” para las bacterias, el término significa que deben infectar a otros organismos para propagarse, en este caso bacterias. Para comprender cómo infectan a las bacterias, debemos imaginar cómo funciona una jeringa. Estos fagos doblan sus “patas” y actúan como una jeringa: inyectando material genético a las bacterias.

Los bacteriófagos tienen la capacidad de regular la respuesta inmunológica de manera específica, con significados biológicos desconocidos, pero sin que se observen efectos clínicos adversos. Tanto los bacteriófagos como los antibióticos presentan criterios de evaluación similares, pero los bacteriófagos reducen la carga bacteriana y corrigen las anomalías en el recuento de células sanguíneas de forma más rápida.⁽³⁾

Todo es muy similar a lo que sucede con los virus humanos. Este material genético, ya sea ADN o ARN, utilizará la misma maquinaria que replica el genoma bacteriano para hacer copias de sí mismo. Cuantas más copias hagas, más nuevos virus se crean.⁽⁴⁾

Se puede lograr un elemento es suficiente para matar una determinada bacteria, mientras que para causar el mismo efecto utilizando antibióticos se requieren numerosas moléculas de éstos, los bacteriófagos tienen la capacidad de mutar para así adaptarse a la resistencia que adquieran las bacterias a estos. El tratamiento con bacteriófagos no genera efectos secundarios perjudiciales para humanos, animales o plantas. Seleccionar y producir un bacteriofago es un procedimiento relativamente rápido y económico, el trabajo de estos virus es específico y este es un aspecto ventajoso, pues con ella se limita el tratamiento a la bacteria problema, causante de la infección, sin afectar la microbiota normal.⁽⁵⁾

MÉTODO

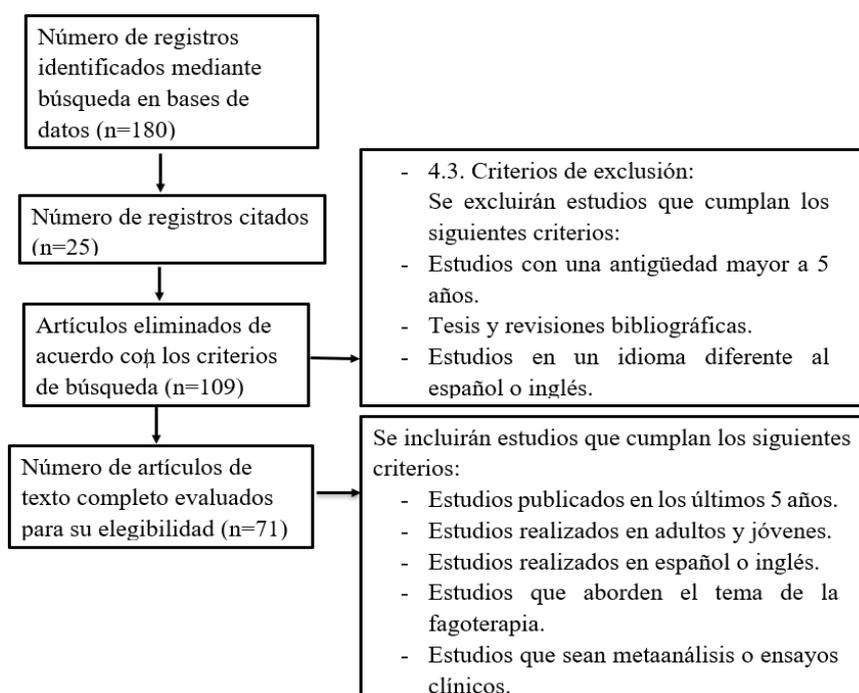


Figura 1. Etapas y los criterios utilizados para la selección de los artículos científicos relacionados con la fagoterapia

En el apartado de “Material y Métodos”, se describen las etapas y los criterios utilizados para la selección de los artículos científicos relacionados con la fagoterapia. Esta sección proporciona una descripción breve pero concisa de los pasos seguidos para identificar y seleccionar los artículos científicos pertinentes sobre fagoterapia. Los criterios de inclusión y exclusión se aplican para asegurar que los estudios seleccionados sean relevantes para el tema de estudio y cumplan con los requisitos establecidos.

RESULTADOS

Tabla 1. Estudio en personas

	Nº pacientes	Patología	Cepas bacterianas	Mecanismos de resistencia	Porcentaje de éxito	Fago utilizado	RB
Artículo 1	15	Infección del tracto urogenitario	E.pneumoniae E.coli K.variicola P.aeruginosa	Topoisomerasa IV β-lactamasa	54,5	Coli 54/181 K1 53N/1920 K1 52N/1920 Ps1N/734	(6)
Artículo 2	1	Infección del tracto urinario	K.pneumoniae P.aeruginosa P.mirabilis	β-lactamasa Aminoglicosil-modificaciones	66,7	N/A	(7)
Artículo 3	4	Infección pulmonar	A.baumannii K.pneumoniae	β-lactamasa Carbapenemasas RND	100	ϕAb124 ϕAb121	(8)
Artículo 4	13	Endocarditis infecciosa	Staphylococcus S.aureus	Carbapenemasas PBP2a mecA	100	AB-SA01	(9)
Artículo 5	45	Infección Periprotésica De la articulación De la cadera	Staphylococcus S.aureus P.mirabilis	Carbapenemasas PBP2a mecA aminoglicosil-transferasas	95,5	N/A	(10)

N/A: no aplica – dato no aportado, RB: referencias bibliográficas

La tabla presenta una descripción de diversos estudios sobre la fagoterapia en humanos, una terapia emergente que utiliza bacteriófagos para combatir infecciones bacterianas. Cada estudio tiene un objetivo específico y emplea diferentes diseños de investigación para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la fagoterapia en distintos tipos de infecciones. En conjunto, estos estudios proporcionan evidencia sobre la eficacia y seguridad de la fagoterapia en el tratamiento de diversas infecciones bacterianas en humanos. Sin embargo, es importante destacar que se requiere más investigación para confirmar estos hallazgos y establecer pautas claras para el uso de la fagoterapia en la práctica clínica.

Tabla 2. Estudios en animales

	Modelo animal	Infección tratada	Bacteria en estudio	Mecanismos de resistencia	Porcentaje de éxito	Tipo de fago	RB
Artículo 6	Aves de corral	Enteritis bacteriana aguda	Campylobacter coli Campylobacter jejuni	Aminoglicosil-acetiltransferasas Aminoglicosil-fosfotransferasas β-lactamasa	100	phiCcoIBB35, phiCcoIBB37, phiCcoIBB12	(11)
Artículo 7	Ratones	Herida infectada	Staphylococcus aureus	Carbapenemasas PBP2a mecA β-lactamasa	100	AB-SA01	(12)
Artículo 8	Ganado bovino	Mastitis	Staphylococcus aureus	Carbapenemasas PBP2a mecA β-lactamasa	100	Siphoviridae	(13)

Artículo 9	Ratones-Cerdos	Gastroenteritis	Salmonella Typhimurium E. Coli	β -lactamasa Carbapenemasas	90	SPFM10 ySPFM14	(14)
Artículo 10	Aves de corral	N/A	Staphylococcus Salmonella Typhimurium	Carbapenemasas PBP2a mecA β -lactamasa	100	vB_SenM-2 vB_Sen-TO17	(15)
Artículo 11	Ratones	Neumonía	Klebsiella pneumoniae	β -lactamasa	100	VTCCBPA43	(16)
Artículo 12	Ratones	Mastitis	S. aureus E. coli	β -lactamasa ESBL	100	4086-1 T4	(17)

N/A: no aplica – dato no aportado, RB: referencias bibliográficas

La tabla proporciona una visión general de estudios específicos sobre fagoterapia en animales. Estos estudios abordan diferentes especies animales, como cerdos, vacas, aves de corral y ratones, exploran la eficacia y seguridad de la fagoterapia en el tratamiento de infecciones bacterianas en cada caso. Los resultados indican una reducción significativa en la carga bacteriana, mejora de los signos clínicos y cicatrización acelerada de heridas en los animales tratados con fagoterapia. Sin embargo, se necesita más investigación para establecer pautas claras de aplicación y comprender completamente los beneficios y limitaciones de la fagoterapia en animales.

DISCUSIÓN

La tabla proporciona una visión general de los artículos científicos relacionados con la fagoterapia en humanos y animales en los últimos 5 años. A partir de los datos presentados, se pueden extraer algunas discusiones relevantes: La fagoterapia es el uso de fagos para controlar bacterias patógenas. En 1919, d'Herelle hizo los primeros intentos de utilizar este tratamiento contra infecciones bacterianas en el Hospital Enfants-Malades de París, donde probó con éxito la actividad antibacteriana de los bacteriófagos, esta terapia se utilizó en un niño de 12 con disentería severa y fue tratado con una preparación de fagos dirigida contra una cepa de Shigella especialmente seleccionada.⁽¹⁸⁾ Amplio espectro de bacterias tratadas: Los artículos abordan diversas infecciones causadas por diferentes bacterias patógenas. Se mencionan bacterias como E. pneumoniae, E. coli, K. variicola, P. aeruginosa, Staphylococcus aureus, A. baumannii, K. pneumoniae, entre otras. Esto resalta la versatilidad de la fagoterapia para tratar una amplia gama de infecciones bacterianas. Resistencia bacteriana y mecanismos de acción de los fagos: Se observa que las bacterias estudiadas en los artículos presentan diferentes mecanismos de resistencia, como betalactamasas, carbapenemasas, PBP2a, mecA y modificaciones aminoglicosil. La fagoterapia demuestra ser efectiva incluso frente a bacterias resistentes, lo que sugiere que los fagos pueden superar los mecanismos de resistencia bacteriana y eliminar las infecciones.

El porcentaje de éxito variado en el tratamiento de las infecciones con fagoterapia es un fenómeno común y puede atribuirse a varios factores. Los resultados presentados en diferentes estudios muestran que algunos informan tasas de éxito del 100 %, pero es importante considerar el contexto completo de esos casos. Por ejemplo, menciona que algunos pacientes fallecieron por COVID-19 después de haber eliminado la infección con fagoterapia. Esto sugiere que la fagoterapia pudo haber tenido éxito en el tratamiento de la infección bacteriana, pero no fue suficiente para prevenir el deterioro posterior debido al COVID-19. En estos casos, es importante reconocer que la fagoterapia no está diseñada para tratar enfermedades virales como el COVID-19, sino más bien infecciones bacterianas.⁽⁹⁾

Además, menciona un estudio realizado por el Dr. Ryszard Międzybrodzki que informa tasas de éxito del 54,5 % en mujeres y 0 % en hombres utilizando los mismos tipos de fagos. Es posible que la diferencia en los resultados se deba a varias razones podría deberse a que hay diferencias en las características específicas de la infección bacteriana en hombres y mujeres, lo que podría influir en la efectividad de la fagoterapia. Además, la diversidad de las cepas bacterianas tratadas también puede desempeñar un papel en los resultados variables.⁽⁶⁾

Por otro lado, menciona un artículo del Dr. Kuiper y Rostkowska que señala que la fagoterapia tuvo un éxito del 66,7 %, superando así a la terapia tradicional de antibióticos y sin efectos secundarios. Esto sugiere que la fagoterapia puede ser una opción prometedora en el tratamiento de ciertas infecciones bacterianas, con beneficios adicionales en comparación con los antibióticos.⁽⁷⁾

En los artículos revisados se observó que en algunos pacientes la enfermedad estaba muy avanzada, contaban con una enfermedad adicional crónica y en esos casos la primera sesión no tuvo un porcentaje alto de éxito y se tuvieron que aplicar sesiones posteriores a esa, es importante tener en cuenta que cada infección bacteriana es única y puede presentar diferentes grados de resistencia o susceptibilidad a los bacteriófagos utilizados. Además,

La selección de bacteriófagos adecuados para combatir cepas bacterianas específicas puede ser un desafío, ya que la especificidad de los bacteriófagos es un factor crucial en su eficacia terapéutica. Por lo tanto, la variabilidad en los porcentajes de éxito refleja la complejidad y la individualidad de cada caso de tratamiento. Esto resalta la importancia de evaluar cuidadosamente cada situación y adaptar la terapia de manera personalizada, seleccionando los bacteriófagos más apropiados para lograr los mejores resultados posibles en el tratamiento de las infecciones bacterianas.

La fagoterapia se presenta como una alternativa viable para el tratamiento de infecciones que son resistentes a los antibióticos, especialmente en pacientes con un alto riesgo de complicaciones en sus heridas quirúrgicas. Para evaluar mejor la eficacia de la aplicación de bacteriófagos en heridas quirúrgicas infectadas, se recomienda llevar a cabo un estudio prospectivo controlado en el que se estudie el potencial de este enfoque.⁽²⁰⁾

Fagos utilizados en la fagoterapia: Los artículos mencionan diferentes tipos de fagos utilizados en los tratamientos, como Coli 54/181, KI 53N/1920, KI 52N/1920, Ps1N/734,⁽⁶⁾ ϕ Ab124, ϕ Ab121,⁽⁸⁾ AB-SA01,⁽⁹⁾ entre otros. Estos fagos pueden tener especificidad hacia ciertas cepas bacterianas y se seleccionan según las características de la infección y las bacterias involucradas.

Aplicación de la fagoterapia en animales: Además de los resultados en humanos, la tabla presenta algunos estudios sobre la aplicación de la fagoterapia en animales, como aves de corral, ganado bovino, ratones y cerdos. Estos estudios muestran que la fagoterapia también puede ser efectiva en el tratamiento de infecciones bacterianas en animales, lo que podría tener implicaciones importantes en la salud animal y la producción ganadera.

La tabla proporciona una visión general de los artículos científicos sobre la terapia con fagos para infecciones de heridas en ratones diabéticos, lo cual respalda la argumentación de que esta terapia es prometedora y efectiva. Los resultados muestran la eficacia de AB-SA01, una mezcla de fagos de *S. aureus*, en el tratamiento de infecciones resistentes a los antibióticos. El hecho de que algunos estudios reporten tasas de éxito del 100 % indica que los fagos pueden ser una alternativa viable a los antibióticos en este contexto. Además, el estudio mencionado revela que las heridas tratadas con solución salina empeoraron, lo cual sugiere que la terapia con fagos puede ser más efectiva en el tratamiento de infecciones de heridas diabéticas. Esto respalda la idea de que los fagos pueden superar los mecanismos de resistencia bacteriana y reducir la carga bacteriana de manera más eficiente que otros enfoques de tratamiento. El estudio adicional que examina el desarrollo de diabetes en ratones tratados con STZ y sus efectos en el peso corporal y los niveles de glucosa en sangre proporciona una comprensión más completa del contexto experimental. Esta información respalda la importancia de estudiar la terapia con fagos en ratones diabéticos, ya que se puede evaluar su efectividad y seguridad en un modelo relevante para la enfermedad humana. En general, la evidencia presentada en la tabla respalda la argumentación de que la terapia con fagos es una opción prometedora en el tratamiento de infecciones de heridas en ratones diabéticos. Los resultados positivos, la capacidad para superar la resistencia bacteriana y los efectos beneficiosos en modelos de diabetes respaldan la eficacia potencial de esta terapia y su relevancia para abordar los desafíos de las infecciones en pacientes diabéticos.⁽¹²⁾

La terapia con bacteriófagos podría resultar más efectiva en la regulación de la transmisión bacteriana en la industria porcina. Por ejemplo, la disminución de bacterias específicas puede variar según el tiempo, siendo más notable a partir de las 48 horas posteriores al tratamiento con bacteriófagos. Al igual que con los tratamientos antibióticos, se espera que la aplicación repetida de bacteriófagos durante el curso del tratamiento aumente su eficacia.⁽¹⁹⁾

La fagoterapia demuestra ser efectiva tanto en la eliminación de bacterias patógenas, como se ha observado en repetidos análisis microbiológicos, como en la reducción de la inflamación, sin sobrecargar al paciente con efectos secundarios. Los pacientes sometidos a fagoterapia experimentan una mejora drástica en su calidad de vida, ya que quedan libres de síntomas y pueden retomar sus actividades normales.⁽²⁵⁾

Algunas ventajas potenciales de la fagoterapia:

- a. Es altamente específica: los bacteriófagos son virus que infectan y eliminan bacterias específicas. Esto significa que se pueden seleccionar bacteriófagos que sean eficaces contra una cepa bacteriana específica, lo que aumenta la precisión y efectividad del tratamiento. A diferencia de los antibióticos convencionales, que pueden matar bacterias beneficiosas junto con las patógenas, los bacteriófagos tienen una acción más selectiva.
- b. Pueden superar la resistencia antibiótica: los bacteriófagos pueden ser una opción terapéutica valiosa en situaciones en las que las bacterias han desarrollado resistencia a los antibióticos convencionales. Los fagos pueden atacar y eliminar bacterias resistentes a los antibióticos, lo que abre nuevas opciones de tratamiento para las infecciones difíciles de tratar.
- c. Menos efectos secundarios: debido a su alta especificidad, los bacteriófagos tienen menos probabilidades de dañar las bacterias beneficiosas en el cuerpo humano. Esto reduce la interrupción de la flora bacteriana normal y disminuye la incidencia de efectos secundarios en comparación con los antibióticos de amplio espectro.

d. Posibilidad de personalización: los bacteriófagos pueden aislarse y seleccionarse para adaptarse a una infección bacteriana específica. Esto permite un tratamiento personalizado según las necesidades individuales del paciente.

e. Potencial para tratamiento tópico: los bacteriófagos también se pueden utilizar en forma de pomadas, geles o apósitos para el tratamiento de infecciones de la piel y heridas superficiales. Esto permite una aplicación localizada y efectiva, minimizando el riesgo de infecciones sistémicas.

f. Baja toxicidad: los bacteriófagos son virus que se encuentran naturalmente en el medio ambiente y son altamente específicos para las bacterias. Tienen una baja toxicidad para los seres humanos y son biodegradables.

La utilización conjunta de bacteriófagos y otros agentes antibacterianos presenta ventajas al lograr una disminución más rápida de la carga bacteriana, lo que a su vez acelera el control de la infección mediante la respuesta inmunológica.⁽²⁴⁾

Los resultados presentados en la tabla resaltan la promesa de la fagoterapia como una alternativa potencialmente eficaz para el tratamiento de infecciones bacterianas en humanos y animales. Sin embargo, se requiere una mayor investigación y estudios clínicos para comprender completamente su eficacia, seguridad y aplicabilidad en diferentes contextos clínicos y veterinarios. La combinación de fagos y antimicrobianos brinda la oportunidad de desarrollar estrategias de tratamiento contra microorganismos resistentes a múltiples fármacos, reduciendo la carga bacteriana a niveles que el sistema inmunológico pueda manejar con éxito. Sin embargo, para lograr una terapia fago-antimicrobiana efectiva en humanos, se requiere una mayor comprensión de los factores y mecanismos complejos involucrados en la sinergia fago-antimicrobiana. Se necesitan nuevos estudios para profundizar en este tema y aumentar nuestro conocimiento al respecto.⁽²²⁾

En resumen, el porcentaje de éxito variado en la fagoterapia puede deberse a una serie de factores, como las características específicas de la infección, la diversidad de las cepas bacterianas tratadas y la especificidad de los fagos utilizados. Es importante considerar el contexto completo de los resultados y tener en cuenta que la fagoterapia tiene sus limitaciones y no es aplicable para todas las enfermedades infecciosas. Sin embargo, los estudios mencionados sugieren que la fagoterapia puede ser una alternativa prometedora en el tratamiento de ciertas infecciones bacterianas, con potenciales beneficios en comparación con los antibióticos tradicionales.

CONCLUSIONES

La fagoterapia muestra un gran potencial como una alternativa prometedora en el tratamiento de infecciones bacterianas, especialmente aquellas causadas por microorganismos resistentes a los antibióticos. Los bacteriófagos, virus específicos que infectan bacterias, tienen la capacidad de dirigirse selectivamente a las bacterias patógenas, replicarse dentro de ellas y destruirlas. Esto ofrece una estrategia precisa y efectiva para combatir infecciones sin dañar el microbiota normal del cuerpo.

La fagoterapia ha demostrado su eficacia en diversos estudios preclínicos y clínicos, mostrando resultados alentadores en el tratamiento de infecciones que no responden a los antibióticos convencionales. Además, los bacteriófagos tienen la ventaja de poder ser adaptados y personalizados para abordar cepas bacterianas específicas, lo que permite un enfoque individualizado y de precisión en el tratamiento.

Aunque existen desafíos y limitaciones asociadas con la fagoterapia, como la selección de bacteriófagos adecuados, la identificación de la dosis correcta y la posible aparición de resistencia bacteriana, se están llevando a cabo investigaciones y avances significativos en este campo.

En última instancia, la fagoterapia ofrece una esperanza real para el tratamiento de infecciones bacterianas, especialmente aquellas causadas por microorganismos multirresistentes a los antibióticos. Sin embargo, se necesitan más investigaciones, ensayos clínicos y regulaciones adecuadas para su desarrollo y adopción más amplia en la práctica clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oromí Durich J. Resistencia bacteriana a los antibióticos. *Med Integral*. 1 de diciembre de 2000;36(10):367-70. www.ocu.org [Internet]. [citado 17 de junio de 2023]. Qué son los bacteriófagos | OCU. Disponible en: <https://www.ocu.org/alimentacion/seguridad-alimentaria/informe/bacteriofagos>
2. Liu D, Van Belleghem JD, de Vries CR, Burgener E, Chen Q, Manasherob R, et al. The Safety and Toxicity of Phage Therapy: A Review of Animal and Clinical Studies. *Viruses*. 29 de junio de 2021;13(7):1268.
3. Iranzo M. Bacteriófagos: los «homicidas» de las bacterias. | Blog de Biotecnología by María Iranzo [Internet].

- María Iranzo Biotecnología. 2020 [citado 17 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.mariairanzobiotec.com/bacteriofagos-virus-homicidas-de-bacterias/>
4. Prada-Peñaranda C, Holguin-Moreno AV, González-Barrios AF, Vives-Florez MJ. Fagoterapia, alternativa para el control de las infecciones bacterianas. Perspectivas en Colombia. *Univ Sci.* 14 de agosto de 2014;20(1):43.
 5. Letkiewicz S, Łusiak-Szelachowska M, Międzybrodzki R, Żaczek M, Weber-Dąbrowska B, Górski A. Low Immunogenicity of Intravesical Phage Therapy for Urogenitary Tract Infections. *Antibiotics.* 25 de mayo de 2021;10(6):627.
 6. Xu HM, Xu WM, Zhang L. Current Status of Phage Therapy against Infectious Diseases t5and Potential Application beyond Infectious Diseases. *Int J Clin Pract.* 3 de octubre de 2022;2022:4913146.
 7. Wu N, Dai J, Guo M, Li J, Zhou X, Li F, et al. Pre-optimized phage therapy on secondary *Acinetobacter baumannii* infection in four critical COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 10(1):612-8.
 8. Petrovic Fabijan A, Lin RCY, Ho J, Maddocks S, Ben Zakour NL, Iredell JR, et al. Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection. *Nat Microbiol.* marzo de 2020;5(3):465-72.
 9. Fedorov E, Samokhin A, Kozlova Y, Kretien S, Sheraliev T, Morozova V, et al. Short-Term Outcomes of Phage-Antibiotic Combination Treatment in Adult Patients with Periprosthetic Hip Joint Infection. *Viruses.* 10 de febrero de 2023;15(2):499.
 10. Carvalho CM, Gannon BW, Halfhide DE, Santos SB, Hayes CM, Roe JM, et al. The in vivo efficacy of two administration routes of a phage cocktail to reduce numbers of *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* in chickens. *BMC Microbiol.* 1 de septiembre de 2010;10(1):232.
 11. Kifelew LG, Warner MS, Morales S, Vaughan L, Woodman R, Fitridge R, et al. Efficacy of phage cocktail AB-SA01 therapy in diabetic mouse wound infections caused by multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *BMC Microbiol.* 9 de julio de 2020;20(1):204.
 12. Varela-Ortiz DF, Barboza-Corona JE, González-Marrero J, León-Galván MF, Valencia-Posadas M, Lechuga-Arana AA, et al. Antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from subclinical bovine mastitis cases and in vitro efficacy of bacteriophage. *Vet Res Commun.* septiembre de 2018;42(3):243-50.
 13. Thanki AM, Mignard G, Atterbury RJ, Barrow P, Millard AD, Clokie MRJ. Prophylactic Delivery of a Bacteriophage Cocktail in Feed Significantly Reduces *Salmonella* Colonization in Pigs. *Microbiol Spectr.* 29 de junio de 2022;10(3):e0042222.
 14. Kosznik-Kwaśnicka K, Podlacha M, Grabowski Ł, Stasiłój M, Nowak-Zaleska A, Ciemińska K, et al. Biological aspects of phage therapy versus antibiotics against *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection of chickens. *Front Cell Infect Microbiol.* 4 de agosto de 2022;12:941867.
 15. Dufour N, Delattre R, Chevallereau A, Ricard JD, Debarbieux L. Phage Therapy of Pneumonia Is Not Associated with an Overstimulation of the Inflammatory Response Compared to Antibiotic Treatment in Mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 25 de julio de 2019;63(8):e00379-19.
 16. Teng F, Xiong X, Zhang S, Li G, Wang R, Zhang L, et al. Efficacy Assessment of Phage Therapy in Treating *Staphylococcus aureus*-Induced Mastitis in Mice. *Viruses.* 16 de marzo de 2022;14(3):620.
 17. Reina J, Reina N. Fagoterapia ¿una alternativa a la antibioticoterapia? *Rev Esp Quimioter.* abril de 2018;31(2):101-4.
 18. Desiree K, Mosimann S, Ebner P. Efficacy of phage therapy in pigs: systematic review and meta-analysis. *J Anim Sci.* 1 de julio de 2021;99(7):skab157.
 19. Nadareishvili L, Hoyle N, Nakaidze N, Nizharadze D, Kutateladze M, Balarjishvili N, et al. Bacteriophage Therapy as a Potential Management Option for Surgical Wound Infections. *Phage.* 1 de septiembre de 2020;1(3):158-65.

20. Paul K, Merabishvili M, Hazan R, Christner M, Herden U, Gelman D, et al. Bacteriophage Rescue Therapy of a Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Infection in a One-Year-Old Child following a Third Liver Transplantation. *Viruses*. 7 de septiembre de 2021;13(9):1785.
21. Rivas LM, Mühlhauser M. Sinergismo fago-antimicrobiano en *Pseudomonas aeruginosa*: a possible approach to combating *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Chil Infectol*. octubre de 2014;31(5):627-627.
22. Serwer P, Wright ET, Lee JC. High murine blood persistence of phage T3 and suggested strategy for phage therapy. *BMC Res Notes*. 5 de septiembre de 2019;12:560.
23. Gaborieau B, Debarbieux L. The role of the animal host in the management of bacteriophage resistance during phage therapy. *Curr Opin Virol*. febrero de 2023;58:101290.
24. Johri AV, Johri P, Hoyle N, Pipia L, Nadareishvili L, Nizharadze D. Case Report: Chronic Bacterial Prostatitis Treated With Phage Therapy After Multiple Failed Antibiotic Treatments. *Front Pharmacol*. 10 de junio de 2021;12:692614.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores señalan no tener conflictos de interés.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Washington Paúl Culqui Molina, Mario David Pinta Riofrio, Paola Monserrath Jiménez Espinosa, Melany Alexandra Suárez Jurado.

Investigación: Washington Paúl Culqui Molina, Mario David Pinta Riofrio, Paola Monserrath Jiménez Espinosa, Melany Alexandra Suárez Jurado.

Administración del proyecto: Washington Paúl Culqui Molina, Mario David Pinta Riofrio, Paola Monserrath Jiménez Espinosa, Melany Alexandra Suárez Jurado.

Recursos: Washington Paúl Culqui Molina, Mario David Pinta Riofrio, Paola Monserrath Jiménez Espinosa, Melany Alexandra Suárez Jurado.

Supervisión: Washington Paúl Culqui Molina, Mario David Pinta Riofrio, Paola Monserrath Jiménez Espinosa, Melany Alexandra Suárez Jurado.

Redacción – borrador original: Washington Paúl Culqui Molina, Mario David Pinta Riofrio, Paola Monserrath Jiménez Espinosa, Melany Alexandra Suárez Jurado.

Redacción – revisión y edición: Washington Paúl Culqui Molina, Mario David Pinta Riofrio, Paola Monserrath Jiménez Espinosa, Melany Alexandra Suárez Jurado.