

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**FAGOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO
DE INFECCIONES BACTERIANAS**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas
de la Universidad de San Carlos de Guatemala

Daniel Andrés Sierra García
Sofía Alejandra Pellecer Ramírez

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre de 2021

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que los estudiantes:

1. DANIEL ANDRÉS SIERRA GARCÍA 201500333 3000791250101
2. SOFÍA ALEJANDRA PELLECCER RAMÍREZ 201500334 3000879340101

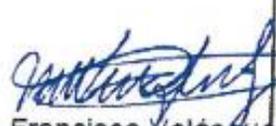
Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

FAGOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES BACTERIANAS

Trabajo asesorado por la Dra. Rosa Elena Solís Aguilar y revisado por el Dr. Adrián Esteban Salatino Díaz, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veintidós de septiembre del dos mil veintiuno


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora




Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva PhD
Decano



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. DANIEL ANDRÉS SIERRA GARCÍA 201500333 3000791250101
2. SOFÍA ALEJANDRA PELLECCER RAMÍREZ 201500334 3000879340101

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

FAGOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES BACTERIANAS

El cual ha sido revisado y aprobado por el **Lic. Oscar Hugo Machuca Coronado**, profesor de esta Coordinación y, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintidós de septiembre del año dos mil veintiuno.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Magda Francisca Velásquez Tohom
Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

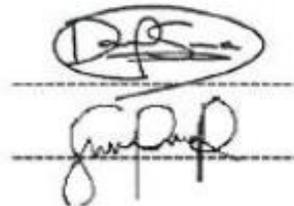
Guatemala, 22 de septiembre del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. DANIEL ANDRÉS SIERRA GARCÍA
2. SOFÍA ALEJANDRA PELLECCER RAMÍREZ



Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

FAGOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES BACTERIANAS

Del cual la asesora y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesora: Dra. Rosa Elena Solís Aguilar

Revisor: Dr. Adrián Esteban Salatino Díaz

Reg. de personal 20160221



Rosa Elena Solís Aguilar
Médico y Cirujano
Colegiado No. 6709

Adrián Esteban Salatino Díaz
Maestría en Salud Pública con
Énfasis en Epidemiología
Colegiado: 19025

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

Los autores son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y los autores deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

DEDICATORIAS

Al único que es digno de recibir toda honra y gloria.

A ti Señor, que me has acompañado en cada paso y has guiado cada una de mis decisiones.

Nunca he dejado de ver tu mano poderosa y tus bendiciones en mi vida.

Que mi vida, mis planes y mis sueños cumplan los propósitos que tienes para mí. Solo a Ti sea la gloria.

El Señor es mi fuerza y mi escudo; mi corazón en Él confía; de Él recibo ayuda. Mi corazón salta de alegría y con cánticos le daré gracias.

Salmos 28:7

Daniel Andrés Sierra García

DEDICATORIAS

A Dios, a mis padres y hermanos. Por haberme acompañado de manera incondicional y por haberme mostrado su cariño y apoyo en todo momento. Este trabajo de graduación no hubiese sido posible sin todo su apoyo.

Sofía Alejandra Pellecer Ramírez

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, porque creyeron en mí incluso antes de que empezara esta carrera. Estaré eternamente agradecido con ustedes por apoyarme en cada uno de mis proyectos y creer en mis sueños más ambiciosos. Gracias por siempre estar a mi lado; por acompañarme en mis mañanas de madrugar y en mis noches de desvelo; por abrirme los brazos cuando necesitaba un refugio; y por demostrarme cada gramo de amor que tienen para mí. Este logro es suyo.

A mis hermanos, por acompañarme en mis mejores y peores momentos, por siempre darme palabras de aliento y animarme a continuar con la lucha. Así como yo he contado con ustedes, tengan la certeza que siempre tendrán mi apoyo y pueden contar conmigo. Continúen haciéndome sentir cada día más orgulloso.

A mis amigos, por ser mis fieles compañeros de aventuras. Gracias por darme ánimos cuando los había perdido, por motivarme a siempre aspirar por más y por creer en mí. Han sido siete años llenos de experiencias inolvidables. Sin su valiosa compañía, estoy convencido que no hubiera llegado hasta el final de esta carrera. Que orgullo poder compartir este logro con ustedes y, muy pronto, poder llamarlos colegas.

A la Facultad de Ciencias Médicas y a la Universidad de San Carlos de Guatemala, por ser mi casa de estudios y por darme la oportunidad de formarme como médico. Gracias por enseñarme el don del servicio hacia los más vulnerables y a tener un compromiso perenne con el pueblo de Guatemala, a quien nos debemos completamente.

A mis docentes y a todos los médicos que han compartido sus conocimientos conmigo, porque han formado parte esencial de mi formación como médico. Gracias por haber tenido la paciencia de enseñarme y recordarme que la profesión médica es, más allá de la ciencia, vocación por servicio, empatía por el prójimo, y compromiso a nuestros pacientes.

A todos aquellos pacientes a quienes tuve el privilegio de asistir, porque fueron para mí un libro abierto para aprender. Espero haber sido, más allá de un médico en formación, una persona en quien pudieron poner su confianza, y recibieron paz y alivio a través de mi servicio. Mi compromiso siempre será hacia ustedes, buscando cada día la excelencia.

A todos aquellos que me han acompañado en esta aventura, por estar a mi lado y acompañarme en este trayecto. No fue fácil, pero cada uno de ustedes ha estado allí para darme motivación y creer en la grandeza de mis sueños.

Daniel Andrés Sierra García

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por haberme dado sabiduría, paciencia, perseverancia y fortaleza durante mis años de estudio. Gracias por darme la oportunidad de servir a través de mi carrera y a pesar de los momentos emocionalmente difíciles siempre haberme dado la serenidad para actuar. Gracias por haber escuchado cada una de mis oraciones y por haberme guiado a lo largo del camino.

A mis padres, Nely Ramírez y Luis Pellecer, por su apoyo y amor incondicional en todo momento. Les agradezco por siempre haber estado a mi lado y haber creído en mí. Gracias por permitirme alcanzar todos mis sueños, animarme a siempre ser una mejor persona y enseñarme a nunca darme por vencida.

A mis hermanos, Kary y Javi, por ser mi mayor ejemplo a seguir. Les agradezco por haberme dado ánimos en los momentos difíciles y por celebrar siempre mis pequeños y grandes logros. De ustedes aprendí a ser perseverante y a esforzarme por alcanzar mis sueños. Gracias por todos sus consejos y apoyo incondicional.

A mi familia, por haberme mostrado su cariño y animarme siempre a seguir adelante. Agradezco especialmente a mi abuelito, Olegario Pellecer, y a mi nana, Antonina Carrera, por siempre haber cuidado de mí y ser parte muy importante de mi vida.

A mis amigos, por haber sido parte de este camino. Gracias por todos los momentos que compartimos, me llevo lo mejor de todo lo que hemos vivido juntos. Gracias por la compañía y palabras de aliento. Me alegro tanto que hayamos logrado esta meta juntos y sé que vendrán muchos éxitos más para todos en el futuro. ¡Felicidades colegas!

A nuestra asesora y nuestros revisores, a la Dra. Rosa Elena Solís, al Dr. Adrián Salatino y al Lic. Óscar Machuca por habernos brindado su valioso tiempo y experiencia en la realización de nuestra monografía.

A los pacientes que tuve el agrado de servir, por dejarme aprender de cada uno de ustedes y mostrarme siempre su cariño y confianza. Siempre serán la razón más importante de mi carrera.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y a la Facultad de Ciencias Médicas, por haber sido mi casa de estudios durante 7 años. Les agradezco por haberme dado las herramientas adecuadas que me permitieron alcanzar una meta importante para mi vida.

Al Hospital General San Juan de Dios, por haber sido mi segunda casa de estudios y por haber sido parte fundamental en mi formación clínica como médico en los últimos 4 años.

Sofía Alejandra Pellecer Ramírez

ÍNDICE

PRÓLOGO.....	i
INTRODUCCIÓN.....	ii
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	vi
OBJETIVOS	vii
MÉTODOS Y TÉCNICAS.....	viii
CONTENIDO TEMÁTICO	
CAPÍTULO 1: FUNDAMENTOS MICROBIOLÓGICOS DE LOS BACTERIÓFAGOS.....	1
CAPÍTULO 2: SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA FAGOTERAPIA	21
CAPÍTULO 3: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES.....	45
RECOMENDACIONES.....	47
REFERENCIAS	48
APÉNDICES.....	60

PRÓLOGO

Desde la antigüedad ha existido la investigación para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. En el año 1928, comenzó la era de los antibióticos con el descubrimiento de la penicilina por el Dr. Alexander Fleming, comenzando la era de los antibióticos. Se ha observado por muchos años, el uso inadecuado de los antibióticos y la pérdida de la efectividad de éstos. Desde el año 1944, se reportaron las primeras cepas resistentes a la penicilina, en la actualidad se reportan las superbacterias resistentes a todos los antibióticos. La Organización Mundial de la Salud, ha expresado preocupación por la resistencia bacteriana por lo que dice que en el año 2050, habrán más muertes relacionadas a las superbacterias resistentes a antibióticos que por cáncer. Se ha estudiado desde el siglo pasado a los bacteriófagos, son virus que tienen la propiedad de infectar a las bacterias, estos fueron descubiertos en 1915, por Frederick Twort. El fago o bacteriófago, se adhiere a las bacterias e inserta su material genético en la célula, por medio de un ciclo lítico (destruyendo la célula infectada) o por su ciclo liso génico (insertando material genético). Esto es un tratamiento muy esperanzador para salvar vidas y combatir a las superbacterias resistentes a los antibióticos. Por lo que se ha decidido hacer una investigación monográfica científica a cerca de esta nueva terapia, utilizando artículos indexados científicos actuales, por lo que invitamos al lector a leerlos.

Dra. Rosa Elena Solís Aguilar

INTRODUCCIÓN

Los bacteriófagos, o más sencillamente fagos, son virus que parasitan bacterias. Son entidades biológicas complejas que tienen propiedades de coevolución con sus huéspedes, además de ser los agentes genéticos semiautónomos más abundantes y ubicuos de la tierra.^{1,2} Por su parte, la fagoterapia es la administración directa de fagos virulentos a un paciente con el propósito de lisar las bacterias patogénicas que están causando una infección clínica relevante.³

En 1896, Hankin observó que el agua de los ríos Jumna y Ganges en India tenían propiedades bactericidas en algunas sepas de *Vibrio cholerae*.⁴ Casi treinta años después, en 1915, Frederick Twort observó los efectos de un “material transparente” que tenía la capacidad de inhibir el crecimiento bacteriano.⁵ Apenas dos años después, en 1917, Félix d’Hérelle aisló por primera vez los bacteriófagos de muestras de heces de pacientes convalecientes con disentería, mientras se encontraba en el instituto Pasteur en París.¹ d’Hérelle describió su hallazgo como un microbio anti-Shigella, parásito obligado de la bacteria causante de la disentería, y los denominó bacteriófagos, que literalmente significa “que comen bacterias”.⁵ La curiosidad de d’Hérelle le hizo pensar inicialmente que un virus filtrable era cofactor importante en la patogenia de la disentería; sin embargo, sus estudios le permitieron identificar que los fagos eran la causa de la recuperación del paciente de la enfermedad infecciosa.⁶ Casi de manera inmediata reconoció el potencial terapéutico de los fagos para el tratamiento de infecciones bacterianas.⁵

d’Hérelle utilizó por primera vez los fagos para el tratamiento de pollos infectados con *Salmonella gallinarum*, conejos infectados con *Shigella dysenteriae* y búfalos de agua infectados con *Pasteurella multocida*. El éxito del tratamiento en animales conllevó a que comenzara a utilizar los fagos para el tratamiento de infecciones en humanos.^{5,6} Inicialmente, d’Hérelle probó la seguridad de la fagoterapia en él mismo y su familia.⁷ Fue entonces cuando en 1921, cinco pacientes con disentería bacilar fueron tratados con éxito con un fago que infecta *Shigella dysenteriae*.⁵ El trabajo de d’Hérelle que atrajo gran atención a la fagoterapia fue el reporte de cuatro casos de peste bubónica tratados con éxito con fagos anti-peste inyectados directamente en los bubones inguinales y axilares.⁶ Paralelamente, Bryhogue y Maisin publicaron en 1921 el primer estudio del uso de la fagoterapia en humanos, describiendo el tratamiento en seis pacientes con infecciones de piel provocadas por el género *Staphylococcus*.⁴ Más adelante, en 1927, se llevaron a cabo ensayos clínicos para el tratamiento del cólera en India, evidenciando que el tratamiento con fagos disminuía la mortalidad de manera significativa. Adicionalmente,

d'Hérelle introdujo el fago anti-cólera en el agua para consumo humano durante el brote, con lo que logró la prevención adicional de la ocurrencia de infección.⁵

El trabajo de d'Hérelle fue pionero en el uso de la fagoterapia para el tratamiento de disentería, cólera y peste bubónica en los inicios del siglo XX.⁸ Posterior al trabajo de d'Hérelle, muchos otros científicos reconocieron el potencial terapéutico y profiláctico de la fagoterapia, y comenzaron a utilizarla para tratar otras múltiples infecciones, con diferentes resultados. Por mencionar un ejemplo, en 1923, Beckerish y Haudory utilizaron fagos para reducir la carga bacteriana en sangre de pacientes con fiebre tifoidea.⁵

Con el descubrimiento de los antibióticos por Alexander Fleming en 1928 y su primera aplicación en 1930, acompañado con el estallido de la Segunda Guerra Mundial, la fagoterapia pasó al desuso en la mayoría de países.⁷ A pesar del advenimiento de los antibióticos como el tratamiento de elección para infecciones bacterianas, la fagoterapia siguió utilizándose en varias regiones del mundo, notablemente en los países de la antigua Unión Soviética, que empleaban la fagoterapia como tratamiento estándar para algunas infecciones bacterianas.² Entre 1923 y 1952, el Instituto Hirsfeld en Polonia y el Instituto Eliava en Georgia continuaron investigando el uso de la fagoterapia para el tratamiento de infecciones bacterianas complicadas.⁷

Sin embargo, fue hasta los experimentos de Smith y Huggins en la década de 1980 que el interés por la fagoterapia se popularizó. Sus experimentos con un diseño minucioso, que eliminaba algunos factores que habían sido cuestionados de estudios anteriores, demostraron la seguridad y eficacia de la terapia en modelos animales. Estos experimentos permitieron describir la especificidad de los fagos por sus huéspedes, los principios farmacodinámicos de la fagoterapia y la capacidad de las bacterias de desarrollar resistencia. Lo más relevante fue que, a través de sus experimentos, Smith y Huggins pudieron utilizar estas propiedades de los fagos a su favor, como el uso de doble fago para evadir la resistencia bacteriana y el uso de antiácidos para mejorar la estabilidad de los fagos en el medio ácido del estómago.⁵

Poco después del descubrimiento de la penicilina, el mismo Alexander Fleming advirtió que el uso incorrecto de los antibióticos podría conllevar a que las bacterias desarrollaran diferentes mecanismos de resistencia.⁵ Menos de un siglo después del descubrimiento de los antibióticos, la atención sanitaria está frente a la amenaza de la creciente resistencia antibiótica. La resistencia antibiótica es un fenómeno natural, sin embargo, el uso excesivo de antibióticos, especialmente en el ámbito clínico e industrial, agrava el problema de la resistencia antibiótica.

Hoy en día, los antibióticos son utilizados en la industria ganadera, agrícola y acuícola, procesos que liberan grandes cantidades de antibióticos al medio ambiente, acelerando la resistencia antibiótica en las comunidades bacterianas en los reservorios naturales. En el ámbito clínico, las nuevas generaciones de bacterias resistentes representan una amenaza para la salud humana; los pacientes con estas infecciones tienen peores pronósticos, mayores tasas de mortalidad, estancias hospitalarias prolongadas, mayor riesgo de complicaciones y secuelas, y altos índices de falla terapéutica.³

Durante las últimas décadas del siglo XX, el descubrimiento de nuevos antibióticos disminuyó notablemente, y en las primeras dos décadas del siglo XXI, solamente unos pocos antibióticos nuevos han sido descubiertos y ninguna nueva clase de éstos ha sido desarrollada. Mientras que la modificación sintética de algunas moléculas antibióticas permite extender temporalmente su efectividad, no es una solución al problema ya que conlleva a la transmisión horizontal de factores de virulencia y la persistencia de cepas bacterianas resistentes.⁵

De acuerdo con los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), la resistencia antibiótica es la mayor amenaza para la salud global contemporánea.⁸ Cada vez más infecciones se vuelven sumamente difíciles o casi imposibles de tratar, conllevando a alta morbilidad, mortalidad e inversión. En este contexto, el uso terapéutico de los bacteriófagos en una estrategia para combatir la resistencia antibiótica, por lo que se ha despertado un creciente interés por esta terapia.³

El advenimiento y desarrollo exponencial de la biotecnología ha permitido estudiar y caracterizar de mejor manera a los bacteriófagos. La tecnología actual permite secuenciar el genoma, medir el crecimiento y hacer *screening* de los bacteriófagos, lo que permite entender de mejor manera cómo estos funcionan y su potencial como agentes bactericidas. Además, el diseño metódico adecuado de estudios y ensayos clínicos ha evidenciado la seguridad y eficacia de la fagoterapia en humanos. La urgente necesidad de desarrollar estrategias alternativas para responder a la creciente resistencia antibiótica hace que la relevancia de la fagoterapia para el tratamiento de infecciones sea aún mayor.⁵

La presente monografía presenta un estado del arte descriptivo de la evidencia disponible acerca de la fagoterapia. Se realizó una recopilación de la bibliografía disponible utilizando distintos motores de búsqueda virtuales, con una selección minuciosa de la evidencia. La monografía consta de tres capítulos que abordan los conceptos claves que respaldan el uso de

la fagoterapia en humanos. En el primer capítulo se explican las bases microbiológicas de los bacteriófagos, describiendo los procesos de infección de las bacterias en sus huéspedes, su potencial bactericida y las interacciones que tienen con el ser humano. En el segundo capítulo se presenta una recopilación de reportes, series de casos y ensayos clínicos en distintas fases, que exponen los resultados, beneficios y limitaciones que tiene la fagoterapia, para su uso en el contexto clínico. En el tercer y último capítulo se expone una discusión de las perspectivas actuales y futuras de la fagoterapia, y un análisis sobre el uso de la fagoterapia para el tratamiento de infecciones bacterianas en humanos.

A través de la revisión de la evidencia se concluyó que propiedades fágicas de abundancia, especificidad, polivalencia, replicación, acumulación de su concentración, capacidad para degradación de biopelículas, co-evolución y sinergia fagos-antibióticos, permiten establecer a la fagoterapia como una alternativa estratégica para el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes. En las últimas décadas se han descrito series y reportes de caso, y se han llevado a cabo ensayos clínicos en fases I y II, los cuales evidencian la seguridad y eficacia de la fagoterapia para el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes. Sin embargo, aún es necesario realizar ensayos clínicos con diseños más rigurosos y en etapas más avanzadas para poder determinar con precisión la eficacia de la fagoterapia. Con la problemática actual de creciente resistencia antibiótica y alta morbi-mortalidad debido a infecciones bacterianas multirresistentes, la fagoterapia se convierte en una estrategia prometedora para combatir una de las mayores problemáticas contemporáneas de la salud global.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A partir del descubrimiento de la penicilina en 1928, los antibióticos han sido la mejor herramienta para el tratamiento de las enfermedades infecciosas de origen bacteriano, permitiendo disminuir notablemente la morbi-mortalidad. Sin embargo, hoy en día, la resistencia antibiótica se considera un problema de salud pública global. La OMS define como resistencia antibiótica a la capacidad de las bacterias para resistir a los efectos de los antibióticos naturales y sintéticos.⁹⁻¹¹ La creciente resistencia antibiótica ha despertado el interés en buscar terapias alternativas para el tratamiento de las infecciones bacterianas. Una de las más prometedoras es el uso de bacteriófagos.³

Los bacteriófagos son virus simples capaces de infectar y replicarse en las células bacterianas. Se consideran las entidades biológicas más abundantes y ubicuas de la tierra. Su clasificación los divide en dos grandes grupos: fagos líticos y lisogénicos. Los fagos líticos utilizan la maquinaria celular para replicar su genoma a expensas del hospedador, mientras que los fagos lisogénicos integran su genoma al del hospedador y se replican con él.^{3,12}

La fagoterapia se define como la administración de bacteriófagos virulentos a un paciente con el propósito de destruir el patógeno bacteriano causante de una infección. Esta terapia tiene la ventaja potencial de ser efectiva contra las bacterias multidrogaresistentes; los fagos tienen sinergia con los antibióticos, son altamente específicos, degradan la biopelícula bacteriana, son inmunógenos débiles y tienen la capacidad de adaptarse a la resistencia bacteriana.^{3,13}

En países de la antigua Unión Soviética, los bacteriófagos han sido utilizados desde hace varias décadas como terapia para las enfermedades infecciosas. Aunque se han realizado algunos estudios y existen reportes de caso de los beneficios de la fagoterapia para el tratamiento de infecciones bacterianas, existe aún poca evidencia del éxito de los bacteriófagos en la terapéutica médica.^{3,14}

Esta monografía se realizó para responder la pregunta de investigación: ¿cuáles son los beneficios de la fagoterapia para el tratamiento de infecciones bacterianas en seres humanos? Para este propósito, se realizó una recopilación de la evidencia del uso, seguridad y eficacia de la fagoterapia en el contexto clínico para el tratamiento de infecciones bacterianas en seres humanos, sin tomar en cuenta estudios realizados en modelos animales.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Establecer los beneficios de la fagoterapia para el tratamiento de infecciones bacterianas en seres humanos.

Objetivos específicos

- Describir los fundamentos microbiológicos del funcionamiento de la fagoterapia.
- Identificar la seguridad y la eficacia del uso de la fagoterapia como tratamiento para las infecciones bacterianas en seres humanos.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

- **Tipo de estudio:** monografía de compilación
- **Diseño:** descriptivo
- **Descriptores:** se utilizaron cuatro descriptores en ciencias de la salud (DeCS) aceptados por la biblioteca virtual de salud (BVS): “bacteriófagos”, “fagos”, “terapia fágica” y “terapia bacteriofágica”. Los descriptores se especificaron con sus equivalentes en idioma inglés definidos como *medical subject headings* (MeSH): “bacteriophages”, “phages”, “phage therapy” y “bacteriophage therapy”. Se utilizaron operadores lógicos «and» y «or» para la búsqueda y registros que contenían términos coincidentes. Los términos de búsqueda de evidencia se encuentran resumidos en el apéndice A.
- **Selección de fuentes de información:** se incluyeron como fuentes de información artículos de revistas médicas y libros médicos con información relevante sobre la temática de la monografía. Se tomaron en cuenta fuentes de información publicada en idioma inglés y español. Se utilizaron los motores de búsqueda de la Biblioteca y Centro de Documentación “Dr. Julio de León Méndez” de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. La mayor parte de las fuentes de información fueron obtenidas a través de PubMed, Hinari, *National Institutes of Health* y *National Center for Biotechnology Information*. Los principales *journals* utilizados fueron los siguientes: *Annual Review of Microbiology*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *Curten Pharmaceutical Biotechnology*, *FEMS Microbiology Reviews*, *Frontiers in Microbiology*, *Future Microbiology*, *Journal of Clinical Microbiology*, *Journal of Wound Care*, *Microbiology Australia*, *Open Forum Infectious Diseases* y *The Lancet Infectious Diseases*. Se tomaron en cuenta artículos científicos a partir del 2015 hasta la fecha. Sin embargo, debido al número reducido de reportes de caso, series de caso y ensayos clínicos; algunas de estas las bibliografías fueron utilizadas sin importar el año de publicación.
- **Selección de material a utilizar:** la unidad de estudio fueron los artículos científicos que abordan el tema de la fagoterapia. Se tomaron en cuenta reportes de casos, series de casos, ensayos clínicos en sus diferentes etapas enfocados en la seguridad y eficacia de la fagoterapia y capítulos de libros y artículos de revisión sobre la biología y microbiología de los fagos. Los tipos de estudio y artículos según el nivel de evidencia científico utilizados se encuentran resumidos en el apéndice B.
- **Análisis:** se realizó una recopilación de las fuentes bibliográficas a través de los motores de búsqueda PubMed, Hinari, *National Institutes of Health* y *National Center for Biotechnology Information*. Posterior a la búsqueda, se realizó depuración de los artículos

que se consideraron de menor relevancia. Se utilizó la herramienta de Mendeley para la recopilación de los artículos. A través de Mendeley, se realizó lectura e identificación de ideas principales a través de la técnica de subrayado de la información recopilada. Cada uno de los artículos se clasificó de acuerdo con los capítulos que se tenían planificado redactar (fundamentos microbiológicos de los bacteriófagos; seguridad y eficacia de la fagoterapia; análisis y discusión) según la información contenida en cada uno de los artículos. Después de la lectura de las fuentes bibliográficas se redactaron cada uno de los capítulos propuestos. Las referencias bibliográficas fueron presentadas de forma automática a través del programa Mendeley e insertadas en el documento de Word. Al tener todas las referencias, se realizó una revisión de las mismas para verificar que cumplieran con lo establecido por el estilo Vancouver.

CAPÍTULO 1: FUNDAMENTOS MICROBIOLÓGICOS DE LOS BACTERIÓFAGOS

SUMARIO

- Clasificación y taxonomía
- Ciclos de vida
- Estructura y organización biológica
- Enzimas fágicas
- Propiedades de los fagos
- Mecanismos de resistencia a los fagos
- Inmunogenicidad de los fagos

Los bacteriófagos, o simplemente fagos, son virus con capacidad de infectar y, en algunos casos, destruir bacterias.² Como cualquier otro virus, son entidades biológicas complejas que consisten de material genético contenido en una cápside proteica, con incapacidad de reproducirse por sí mismas.⁸ Son ubicuos en la naturaleza y son considerados los agentes genéticos semiautónomos más abundantes y diversos en la tierra.¹ Son parásitos estrictos de las bacterias, por lo que necesitan de la maquinaria celular de su huésped para reproducirse.⁴ Los fagos se unen a receptores específicos en la superficie celular bacteriana, inyectan su material genético en la célula huésped y causan la infección de la bacteria.⁸ Por ser altamente específicos con su huésped, los fagos no causan daño a las células y tejidos humanos, además de preservar la microbiota normal del cuerpo. El interés en estos virus se debe a su función potencial como antibióticos biológicos, especialmente ante infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos convencionales.² En este capítulo se revisan las bases microbiológicas de los bacteriófagos, su organización biológica y las interacciones de éstos con sus huéspedes bacterianos y el ser humano. La comprensión de su microbiología permitirá entender los mecanismos de acción y el potencial terapéutico de los fagos al utilizarse como agentes terapéuticos.

1.1 Clasificación y taxonomía

La clasificación de los virus está basada en la morfología, tipo de ácido nucleico, modos de replicación, huésped y tipo de enfermedad.¹⁵ El Comité Internacional de Taxonomía de Virus

(ICTV, por sus siglas en inglés) clasifica los bacteriófagos en un orden, trece familias y treinta géneros.¹⁶

La clasificación de bacteriófagos más utilizada es la propuesta por Bradley adaptada por Ackermann, la cual toma en cuenta la morfología de los viriones y el su genoma.^{17,18} Esta clasificación se encuentra resumida en la tabla 1.1. Según la morfología, los bacteriófagos pueden clasificarse en filamentosos, poliédricos, con cola y pleomórficos. Por otro lado, los bacteriófagos se clasifican según su genoma en ADN de cadena doble, ADN de cadena simple, ARN de cadena doble y ARN de cadena simple (dsDNA, ss DNA, dsRNA y ssRNA, respectivamente, por sus siglas en inglés).^{16,18}

Tabla 1.1: Clasificación de Ackermann para los bacteriófagos.

Forma	Ácido nucleico	Orden y familia
Con cola	dsDNA	<i>Caudovirales</i>
		<i>Myoviridae</i>
		<i>Siphoviridae</i>
		<i>Podoviridae</i>
Poliédricos	ssDNA	<i>Microviridae</i>
	dsDNA	<i>Corticoviridae</i>
		<i>Tectiviridae</i>
	ssRNA	<i>Leviviridae</i>
dsRNA	<i>Cystoviridae</i>	
Filamentosos	ssDNA	<i>Inoviridae</i>
	dsDNA	<i>Lipothrixviridae</i>
		<i>Rudiviridae</i>
Pleomórficos	dsDNA	<i>Plasmaviridae</i>
		<i>Fuselloviridae</i>
		<i>Guttaviridae</i>
		<i>Ampullaviridae</i>
		<i>Bicaudaviridae</i>
		<i>Globuloviridae</i>

Fuente: elaboración propia, adaptado de Ackermann HW¹⁷

Los fagos con cola son los más numerosos y ubicuos de todos los virus, y son muy variados en tamaño y estructura, con capacidad de infectar a los organismos pertenecientes a los dominios *Eubacteria* y *Archea*. Sus viriones contienen dsDNA, y sus colas proveen una estructura de fijación.¹⁷ Al ser la familia más abundante son los mejor caracterizados.¹⁸ Los viriones están conformados por una cabeza con simetría cúbica y una cola helicoidal. No poseen envoltura, y su genoma es dsDNA.¹⁶ Se clasifican en tres familias: *Myoviridae*, caracterizados por tener colas contráctiles, son fagos grandes y considerados lo más evolucionados; *Siphoviridae*,

con colas flexibles no contráctiles, son los fagos más numerosos; y *Podoviridae*, con colas cortas no contráctiles.^{16,17}

Los fagos poliédricos se clasifican en cinco familias: *Microviridae*, viriones pequeños sin envoltura y genoma circular; *Corticoviridae*, con una cápside con “modelo de sándwich”, con doble capa de proteínas y una bicapa lipídica al centro; *Tectiviridae*, con una vesícula lipoproteica envuelta por una cápside proteica; *Leviviridae*, con viriones que recuerdan a los poliovirus; y *Cystoviridae*, con tres moléculas de material genético segmentado y un complejo RNA polimerasa.^{16,17}

Los fagos filamentosos se agrupan en tres familias: *Inoviridae*, que tiene la característica de que su progenie se libera sin matar a su hospedador; *Lipothrixviridae*, caracterizados por su forma de varilla y su envoltura lipoproteica; y *Rudiviridae*, caracterizado por ser varillas rectas sin envoltura como un virus en mosaico de tabaco.^{16,17}

Por último, los fagos pleomórficos se agrupan en siete familias: *Plasmaviridae*, que infectan a los micoplasmas a través de fusión de las membranas y no contienen cápside; *Fuselloviridae*, con viriones en forma de huso sin cápside; *Salterprovirus*, con genoma lineal, DNA polimerasa y naturaleza lítica; *Guttaviridae*, con viriones en forma de gota y una estructura en enjambre de abejas; *Ampullaviridae*, con un manto en forma de botella, un cuerpo interno en forma de cono y una nucleocápside helicoidal; *Bicaudaviridae*, con una nucleocápside helicoidal que termina en apéndices en forma de cola en ambos extremos, además de tener un ciclo de desarrollo extracelular; y *Globuloviridae*, que recuerdan a los paramoxivirus con una envoltura lipídica esférica y una nucleocápside helicoidal.¹⁷ La figura 1.1 muestra un esquema gráfico de la morfología de los bacteriófagos según la clasificación de Ackerman.

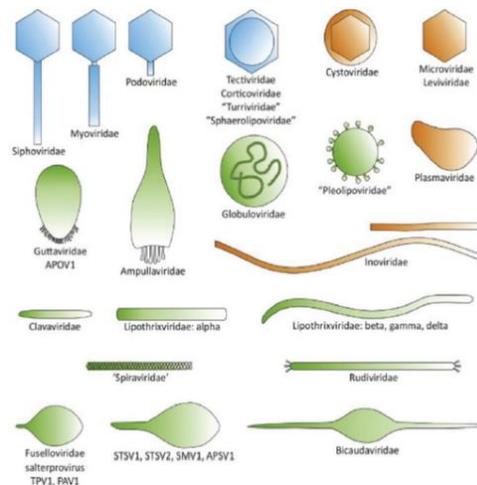


Figura 1.1: Morfología de los bacteriófagos según la clasificación de Ackermann.

Fuente: imagen tomada de White HE, Orlova EV.¹⁵ Imagen reproducida con autorización del autor.

1.2 Ciclos de vida

Considerando que los bacteriófagos carecen de propio metabolismo, éstos dependen completamente de la energía y la maquinaria biosintética de su huésped para su reproducción.¹⁹ Los bacteriófagos pueden dividirse en dos grupos considerando su ciclo de vida y el tipo de infección que causan: lítico y lisogénico.¹⁸ La figura 1.2 ejemplifica ambos ciclos de vida y los procesos que suceden en cada uno.

Los bacteriófagos con ciclo lítico se adhieren a la bacteria huésped, inyectan su genoma y utilizan la maquinaria molecular de la bacteria para producir entre 50 y 200 fagos nuevos.^{14,18} Durante su ciclo se sintetizan diferentes proteínas, incluyendo proteínas de la cápside y enzimas líticas, además de la replicación del genoma. Los componentes son ensamblados en viriones maduros dentro de la célula, y cuando se acumulan suficientes enzimas líticas, sucede la lisis bacteriana liberando los nuevos fagos al espacio extracelular.²⁰

Los bacteriófagos con ciclo lisogénico integran su material genético, conocido como profago, en el genoma de la bacteria. El profago incorporado se replicará junto con el genoma bacteriano y la progenie bacteriana heredará el genoma viral, el cual permanecerá silenciado sin consecuencias metabólicas para la célula huésped. Eventualmente, bajo condiciones específicas de estrés, se iniciará un ciclo lítico.^{14,18} Algunos de los profagos tienen la capacidad de transferir genes de virulencia, como toxinas y enzimas que confieran resistencia bacteriana, así como otras mutaciones que promuevan la supervivencia bacteriana.²¹ Una de las hipótesis más temidas es la posibilidad de los fagos lisogénicos de incorporar genes que confieran resistencia antimicrobiana a las bacterias a través de la transferencia horizontal entre bacterias, ya que naturalmente los fagos lisogénicos son reservorios de genes asociados a resistencia antimicrobiana.²²

Existe además una condición conocida como pseudolisogenia, o estado de portador inestable, en el que el genoma fágico actúa como profago independientemente si es lítico o lisogénico. En condiciones específicas de estrés celular, como bajas temperaturas y disponibilidad de nutrientes o presencia de antibióticos en la célula bacteriana, el genoma fágico coexiste en una relación inestable con la célula bacteriana, resultado de un estado de baja energía. Si las condiciones de estrés son removidas y hay disponibilidad de nutrientes, la pseudolisogenia resuelve y el profago entra nuevamente en un ciclo lítico o lisogénico.¹⁹

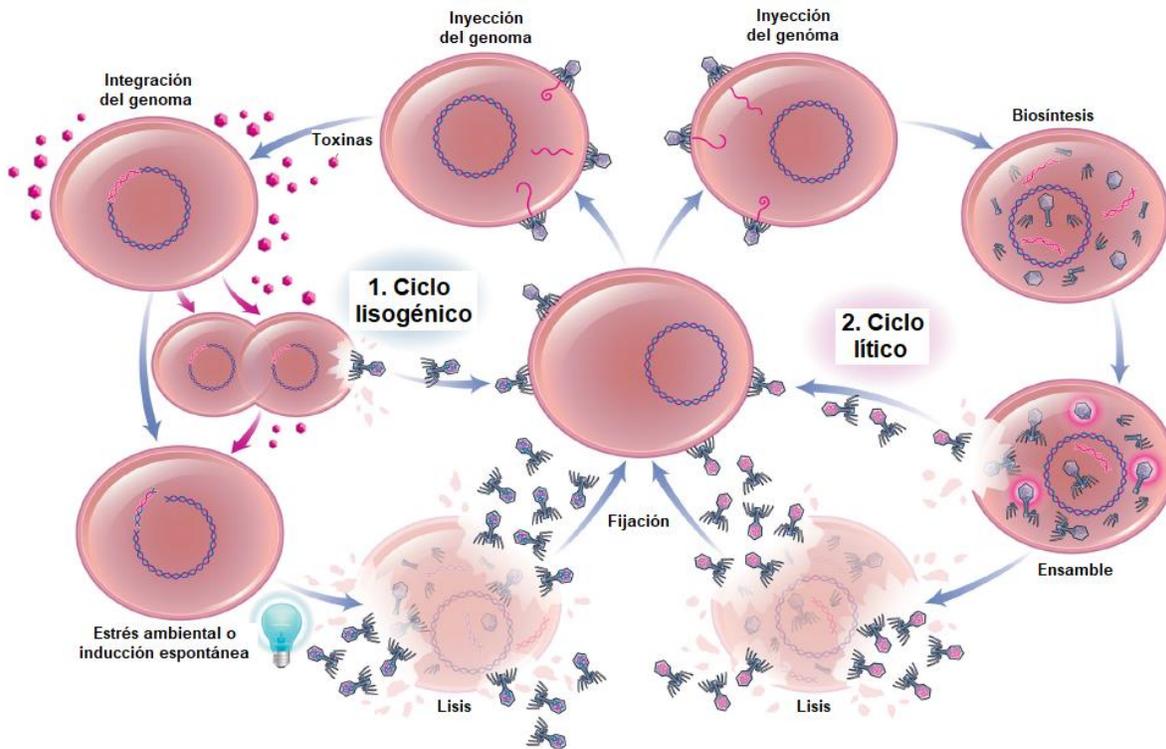


Figura 1.2: Ciclo lítico y lisogénico de los bacteriófagos.

(1) En el ciclo lisogénico, el fago inyecta su genoma a la bacteria huésped para que posteriormente se integra al genoma del huésped, donde permanecerá silente. En determinadas circunstancias de estrés ambiental, y en raras ocasiones por inducción espontánea, se activa el genoma para iniciar un ciclo lítico. (2) En el ciclo lítico, posterior a la inyección del genoma, el fago utiliza la maquinaria celular bacteriana para la biosíntesis de sus componentes y posterior ensamblaje de los viriones. Una vez se alcanza una concentración determinada de viriones, sucede la lisis celular y liberación de decenas de viriones que infectarán otras células bacterianas.

Fuente: imagen tomada de Caflisch KM, Patel R.²¹ Imagen reproducida con autorización del autor.

Considerando ambos ciclos, son de interés clínico como agentes bactericidas los fagos líticos, ya que no son vectores de genes de virulencia y tienen la capacidad de destruir las células bacterianas.²¹ Sin embargo, hay un creciente interés de utilizar los fagos lisogénicos diseñado con fines terapéuticos removiendo genes virulentos o genes lisogénicos a través de la ingeniería génica, lo que los convertiría en fagos líticos.²³

Específicamente para los fagos líticos, se conoce como tamaño de estallido a la cantidad de viriones producidos y liberados en cada célula hospedadora, y periodo de latencia a la duración en la que un fago completa su ciclo lítico. Por lo tanto, desde un punto de vista clínico, los bacteriófagos líticos con tamaño de estallido alto y periodo de latencia bajo son ideales por su capacidad de lisar bacterias de manera más rápida.²⁴

1.3 Estructura y organización biológica

Considerando que los bacteriófagos con cola son los más abundantes y los mejores caracterizados, éstos sirven como modelo para el estudio de la organización biológica de los bacteriófagos.¹⁵ Por lo tanto, la caracterización siguiente está basado en la estructura de los fagos con cola. La figura 1.3 muestra un esquema básico de los virus con cola pertenecientes a las familias *Myoviridae*, *Siphoviridae* y *Podoviridae*.

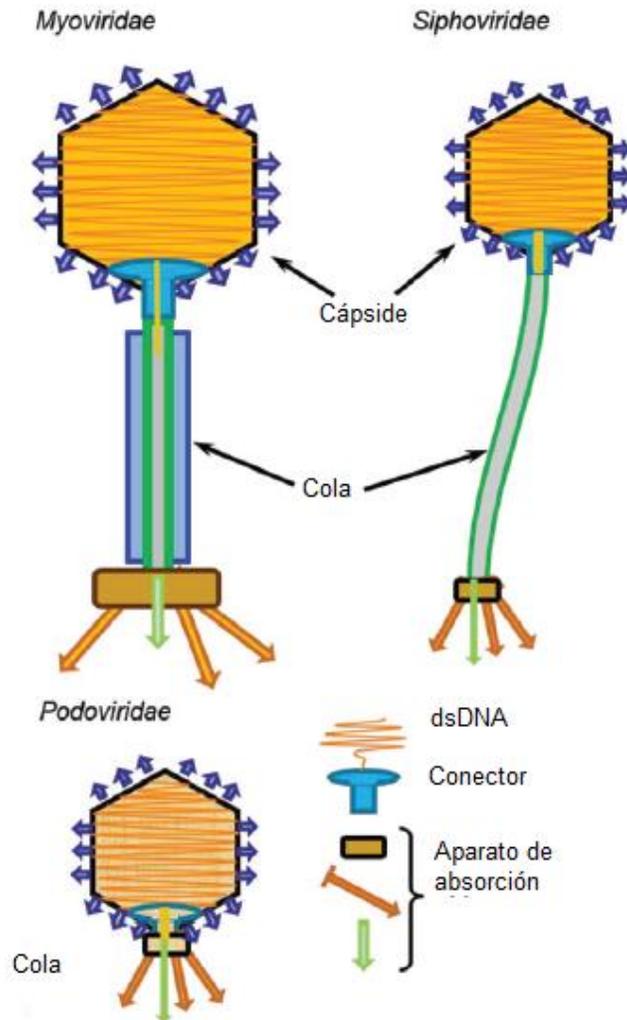


Figura 1.3: Estructura de los fagos con cola.

Las tres familias de fagos con colas comparten la misma estructura. El material genético consiste en dsDNA, el cual está contenido dentro de la cápside. El conector es el complejo proteico que sella la cápside, impide la salida del material genético y sirve de sitio de inserción para la cola del fago.

El aparato de absorción es un anexo distal a la cola con proteínas que detectan determinados receptores celulares en su huésped y contiene enzimas que permiten la unión y penetración del fago para lograr la infección.

Fuente: imagen tomada de White HE, Orlova EV.¹⁵ Imagen reproducida con autorización del autor.

Las características estructurales básicas de los bacteriófagos son las cápsides que protegen el genoma y estructuras adicionales para la interacción con la membrana bacteriana. La cápside está compuesta por múltiples copias de distintas proteínas organizadas de manera estable. La cola se une a la cápside por medio de un conector que cumple la función de ser un adaptador compuesto por múltiples proteínas. El conector participa en el empaquetamiento del material genético dentro de la cápside para posteriormente bloquear la cápside y así prevenir la fuga del material genético, pero después de recibir una señal de la cola indicando que el fago está unido a la bacteria, el conector se abre y permite la salida del material genético. La cola funciona como un transmisor de la señal y como tubería a través de la cual el material genético es introducido a la célula durante la infección. La cola está compuesta por múltiples proteínas organizadas helicoidalmente, y distalmente tienen apéndices que funcionan a manera de aguja con alta especificidad a determinados receptores en la membrana bacteriana. Estas estructuras hacen que la unión con el receptor sea irreversible.¹⁸ La figura 1.4 resume el proceso de ensamble de cada estructura de los bacteriófagos con cola.

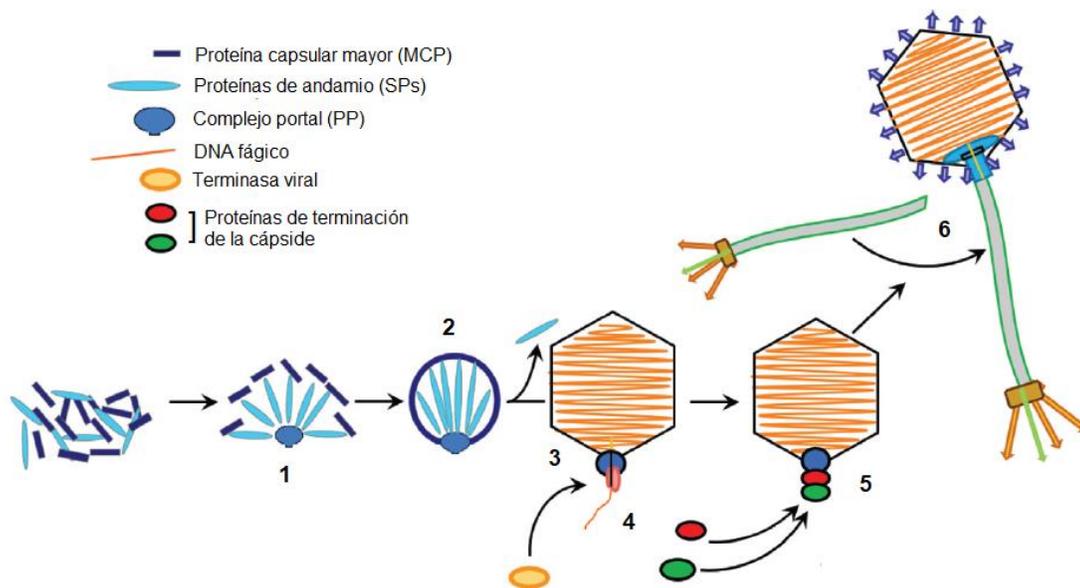


Figura 1.4: Proceso de ensamblaje de los fagos con cola.

(1) Las proteínas de andamio conducen el proceso inicial de ensamblaje y sirven de apoyo para la proteína capsular mayor que conformará la cápside madura. (2) Las proteínas de andamio son retiradas cuando la procápside está completamente formada. (3) El empaquetamiento sucede a través del complejo portal, por el cual el material genético es introducido en la cápside viral. (4)

Cuando se alcanza una cantidad determinada de material genético dentro de la cápside, la terminasa viral escinde el DNA y finaliza el empaquetamiento. (5) En un proceso coordinado, las proteínas de terminación, que forman parte del conector, cierran la cápside para impedir la fuga del material genético. (6) Por último, la cola es insertada en el conector.

Fuente: imagen tomada de White HE, Orlova EV.¹⁵ Imagen reproducida con autorización del autor.

1.3.1 Material genético

Como se mencionó anteriormente, el material genético depende del tipo de fago, pudiendo ser dsDNA, ssDNA, dsRNA y ssRNA. El material genético es traslocado a través del canal central del complejo portal en un vértice de la cápside. En el complejo portal se encuentra un complejo ATPasa terminasa viral, el cual funciona como motor de empaquetamiento al mover el material genético al interior de la cápside. El empaquetamiento finaliza cuando una cantidad determinada de material genético está dentro de la cápside, por lo que este mecanismo de empaquetamiento requiere de un sensor que mide la cantidad de material genético suficiente, y la terminasa que corta el material genético una vez la cápside está llena. El proceso finaliza de manera coordinada con el cierre del sistema portal para impedir la fuga del genoma viral.¹⁸

1.3.2 Procápside

Es la estructura precursora de la cápside. Las proteínas de andamio (SPs) conducen el proceso de ensamble acompañando a las subunidades de la proteína capsular mayor (MCP) para la construcción de una procápside icosaédrica que posteriormente será llenada con el material genético. Las SPs se unen para formar un andamio interno, que posteriormente es retirado cuando la procápside está completamente ensamblada, haciendo espacio suficiente para el genoma.¹⁵

1.3.3 Cápside

Presenta una configuración geométrica, está conformada por dos o más proteínas, principalmente la MCP. Juega un papel muy importante ya que protege al material genético de las enzimas del mismo fago y lo aísla del exterior.²⁰

1.3.4 Conector

Este complejo proteico se encuentra en uno de los vértices de la cápside el cual define el sitio de unión de la cola. Está conformado por un complejo portal (PP) y proteínas de terminación de la cápside, que en conjunto funcionan como una válvula de cierre para mantener el genoma dentro de la cápside a alta presión, y solamente se abre para permitir el paso del genoma una vez el fago esté unido de manera irreversible a la célula bacteriana.¹⁵

1.3.5 Cola

La cola es montada a la cápside una vez el genoma ha sido empaquetado en la cápside, constituyendo el último paso del ensamblado del fago. Está compuesta de múltiples proteínas de cola (TPs) que se organizan en un anillo oligomérico alrededor de una proteína de cinta métrica

(TMP) que determina el largo de la cola. Proximalmente, una proteína de terminación (TrP) tapa la cola y sirve de interfaz con la cápside.¹⁵

1.3.6 Aparato de absorción

Este anexo es un anillo oligomérico conformado por las proteínas distales (DTPs) que se encuentran unidas al último anillo de la cola. El anillo de DTPs sirve como un detector que reconoce y conecta a las proteínas de unión en la membrana del huésped. Adicionalmente, algunos fagos cuentan con una colección de enzimas que facilitan la unión y penetración de la membrana.¹⁵

1.4 Enzimas fágicas

Los bacteriófagos cuentan con un arsenal de enzimas que tienen la función de destruir la membrana celular, ya sea para penetrarla y así garantizar la replicación fágica, o para destruirla al finalizar el ciclo lítico.²⁵ La figura 1.5 ilustra la función de estas enzimas y las fases de la infección lítica en las que participa cada una.

Las peptidoglicano-hidrolasas asociadas a viriones (VAPGHs) constituyen un amplio grupo que incluye lisozimas, transglucosilasas líticas, endopeptidasas y glucosaminidasas. Este conjunto de enzimas favorece la entrada de los fagos a las células huésped a través de la creación de agujeros en la pared celular. A través de estos agujeros, los fagos insertan sus colas e inyectan el material genético. Estas enzimas están presentes en la cola, cápside y membrana viral.²⁵

Las lisinas asociadas a viriones (VALs) están implicadas en la entrada a la célula huésped. Las VALs forman parte de la estructura de la cola y pueden estar presentes en el exterior de la cápside. Una vez el fago reconoce su receptor en la membrana bacteriana, las VALs son activadas a través de un cambio conformacional en el fago, permitiendo la degradación del peptidoglicano. La ruptura de la capa de peptidoglicano es consecuencia de la hidrólisis causada por las VALs.²⁵

Las holinas son enzimas auxiliares que actúan al finalizar el ciclo lítico, y son las encargadas de iniciar y controlar la degradación de la membrana celular bacteriana, por lo que funcionan como un reloj molecular en el ciclo lítico.⁸ Su función es crear poros grandes en el lado interior de la membrana, exponiendo el peptidoglicano a las endolisinas citoplasmáticas. Las pinholinas son un subgrupo de las holinas que forman pequeños poros que despolarizan la membrana lo que desencadena la activación de las endolisinas para iniciar la destrucción enzimática de la pared celular.^{3,25} Mientras las VALs tienen alta especificidad por determinada especie o serotipo bacteriano, las holinas son consideradas enzimas de amplio espectro.²⁵

Aunque las holinas son las responsables de permeabilizar la membrana celular interna, no son capaces de causar la lisis celular de manera independiente.³

Las endolisinas son las responsables de la destrucción de la pared bacteriana al degradar el peptidoglicano¹⁴, utilizando los poros abiertos por las holinas para translocarse desde el citoplasma al espacio periplásmico donde tienen acceso a su sustrato.³ Estas enzimas realizan su función desde el interior de la célula al final del ciclo lítico,²⁶ produciendo lisis de la bacteria por desbalance osmótico.²⁵ Estas hidrolizan los cuatro mayores enlaces del peptidoglicano, lo que les confiere una gran capacidad bactericida.²⁷ Funcionalmente, las endolisinas tienen dos dominios: el dominio enzimático activo (EAD) y el dominio de unión a la pared celular (CBD). El EAD confiere la actividad catalítica a la enzima, mientras que la CBD confiere especificidad a la enzima para reconocer y unirse de manera no covalente a determinadas moléculas ligando en la membrana celular del huésped.²⁶ Las endolisinas dirigidas a bacterias Gram-positivas poseen ambos dominios, mientras que aquellas dirigidas a bacterias Gram-negativas únicamente poseen EAD.²¹ Las endolisinas se clasifican según la estructura que degradan, siendo las tres más importantes glucosidasas, emidasas y endopeptidasas.³

Las depolimerasas son un grupo de enzimas que reconoce, enlaza y digiere compuestos polisacáridos de las paredes bacterianas. La degradación de estas estructuras permite la exposición del receptor fágico, crucial para iniciar la infección.²⁸ Las polisacárido-depolimerasas tienen la habilidad de destruir los carbohidratos de la membrana bacteriana a través de hidrólisis. Pueden encontrarse en la cápside o expresarse al finalizar el ciclo lítico.²⁵

Una propiedad favorable de las depolimerasas es su amplio espectro contra las bacterias, lo que le confiere capacidad de eliminar biopelículas a través de la degradación de los polisacáridos capsulares y permite a los fagos penetrar.²⁵ Son capaces de degradar polisacáridos capsulares (CPSs), lipopolisacáridos (LPSs), O-polisacáridos y exopolisacáridos (EPSs), incluso polipéptidos y lípidos, todos presentes en la biopelícula. Todas estas enzimas catalizan reacciones de hidrólisis de los enlaces glucosídicos.²⁸

Por su parte, las liasas son enzimas que destruyen el ácido hialurónico, el alginato y la pectina a través de la interrupción de los enlaces glucosídicos. A diferencia de las depolimerasas, el mecanismo de acción de las liasas no involucra hidrólisis sino se basa en la eliminación- β para formar un nuevo enlace doble.²⁸ Las liasas son relevantes especialmente en las bacterias encapsuladas ya que debilitan la estructura polimérica de su cápsula, disminuyendo la virulencia bacteriana y permitiendo al sistema inmune realizar su función.²⁵

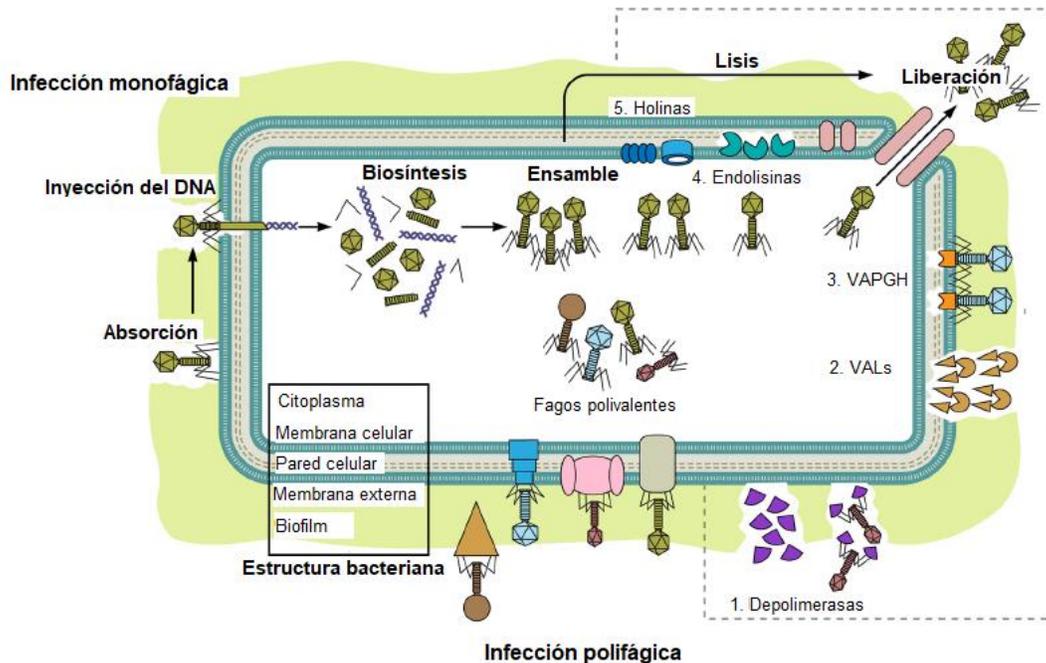


Figura 1.5: Enzimas fágicas en el ciclo lítico.

(1) Las depolimerasas permiten degradar la biopelícula y la pared celular bacteriana, lo que facilitan la llegada de los fagos a la membrana celular para reconocer a su receptor específico. (2) Las lisinas asociadas a viriones (VALs) degradan el peptidoglicano después de la identificación del receptor celular específico. (3) Las péptidoglicano hidrolasas asociadas a viriones (VAPGHs) son un conjunto de enzimas que permite la inyección del material genético al abrir agujeros en la pared celular bacteriana. (4) Las endolisinas degradan el peptidoglicano para destruir la pared bacteriana desde el interior de la célula y así causar la lisis bacteriana. (5) Las holinas son enzimas auxiliares que inician con la degradación de la membrana celular al finalizar del ciclo lítico y abren poros en el interior de la célula, permitiendo a las endolisinas acceder a la pared bacteriana.

Fuente: imagen tomada de Gordillo Altamirano FL, Barr JJ.⁴ Imagen reproducida con autorización del autor.

1.5 Propiedades de los fagos

Los bacteriófagos cuentan con determinadas propiedades que los hacen entidades biológicas de interés para responder a la necesidad de nuevas aproximaciones contra las infecciones bacterianas.

1.5.1 Abundancia

Los bacteriófagos son entidades biológicas ubicuas en la biósfera y pueden encontrarse en cualquier entorno. Se calcula que hay 10^{31} - 10^{32} viriones en la biósfera, distribuidos como 2.6×10^{30} en los suelos, 1.2×10^{30} en los océanos, 3.55×10^{30} en el subsuelo oceánico y 0.25 - 2.5×10^{31} en el subsuelo terrestre. Adicionalmente, se han registrado viriones en ambientes extremos, como aguas congeladas, colonias de algas, aguas termales, volcanes y zonas

hipersalinas. Al día de hoy solo se conocen aproximadamente 6000 especies de bacteriófagos, dejando una gran diversidad todavía por conocer.²⁵

Como los bacteriófagos son parásitos obligados de las bacterias, éstos están presentes en cualquier medio en el que existan bacterias. Por lo tanto, los fagos pueden ser aislados de fuentes muy diversas, especialmente aquellos medios donde hay abundancia de bacterias como las aguas residuales de centros de atención médica, plantas de tratamiento de agua y aguas estancadas.²⁵

1.5.2 Especificidad

La mayoría de bacteriófagos son capaces de infectar únicamente a un grupo reducido de bacterias que posean receptores complementarios en su superficie.²² Por lo tanto, los fagos tienen especificidad para determinado receptor de superficie y para determinada especie o serotipo.¹⁹ De igual forma, la acción enzimática de los fagos es específica para determinadas moléculas, como en el caso de las depolimerasas que tienen acción específica para un determinado polisacárido.²⁹ Esta especificidad le confiere cierta protección contra el desarrollo de resistencia bacteriana.²⁴

Esta especificidad es una propiedad benéfica para la fagoterapia, ya que el espectro reducido de acción bactericida permite preservar la microbiota normal del cuerpo, especialmente en el tracto gastrointestinal, previniendo el desarrollo de infecciones secundarias.^{19,22} Los fagos son más específicos que los antibióticos de espectro más reducido, lo que los hace candidatos ideales para tratar infecciones gastrointestinales.³⁰ La especificidad también implica que es casi imposible atacar múltiples especies con un solo fago, especialmente cuando existe colonización por varios serotipos de la misma bacteria, situación muy común en algunas infecciones.²⁹

1.5.3 Polivalencia

Aunque, por lo general, los fagos tienen alta especificidad por determinado receptor celular en la bacteria huésped, algunos fagos tienen la capacidad de infectar múltiples especies o serotipos bacterianos. Los fagos con polivalencia pueden infectar una especie cuando otra no está disponible, o infectar múltiples especies o serotipos de manera simultánea.¹⁹

La capacidad de polivalencia es sumamente útil para la infección de biopelículas, que normalmente son ambientes con múltiples especies o serotipos bacterianos.²² La polivalencia es una propiedad que los fagos pueden adquirir para responder a los mecanismos de resistencia bacteriana.³¹ La evidencia también sugiere que la polivalencia de los fagos disminuye la resistencia bacteriana a éstos.³²

1.5.4 Replicación y acumulación

Considerando que la replicación de los fagos depende completamente de su huésped bacteriano, los fagos tienen una mayor capacidad de replicación en los sitios de infección, especialmente aquellos sitios donde la densidad bacteriana es mayor.^{12,33} Por lo tanto, los fagos son considerados tratamientos auto-replicables y auto-limitables. Son auto-replicables ya que tienen la capacidad de replicarse y acumularse exactamente en el sitio de infección donde su acción es necesaria para eliminar a la bacteria patógena.^{13,20} Son auto-limitables ya que la amplificación continuará en el sitio de infección siempre y cuando la bacteria huésped esté presente.¹⁹ Estas características amplifican la capacidad bactericida local de los fagos,^{34,35} y aumentan la concentración de los fagos en los sitios de infección.³⁶ Si la densidad bacteriana es baja, los fagos pueden que no se repliquen suficientemente rápido para realizar la acción lítica.²⁵

1.5.5 Degradación de la biopelícula

La colonización de heridas, implantes quirúrgicos y catéteres por bacterias que producen biopelículas es una complicación común. Las biopelículas ayudan a las bacterias a evadir la respuesta inmune del huésped e intensifica la resistencia antibiótica.¹³ En términos sencillos, las biopelículas son comunidades de bacterias, asentadas en superficies bióticas o abióticas en la que las bacterias se encuentran dentro de una sustancia polimérica extracelular (EPS)²⁷ compuesta de polisacáridos, ácidos teicóicos, proteínas y DNA extracelular.^{13,29} A diferencia de las bacterias planctónicas, las bacterias en las biopelículas tienen motilidad reducida, patrones de transcripción génica únicos y distinta actividad metabólica.¹³ La formación de la biopelícula inicia cuando las bacterias identifican ciertas condiciones ambientales favorables para colonizar una superficie y formar un nicho.²⁷

A pesar de que, la matriz de la biopelícula puede absorber los fagos previniendo que éstos alcancen e infecten a las bacterias, algunos fagos pueden beneficiarse de la biopelícula, ya que al quedar atrapados en la matriz se encuentran protegidos contra factores ambientales peligrosos. Adicionalmente, las bacterias Gram-negativas en las biopelículas secretan vesículas de membrana externa (OMVs), las cuales contienen proteínas que son utilizadas por algunos fagos, y pueden utilizarse como señuelo para los fagos, protegiendo a las bacterias de la infección fágica.²⁹

De cualquier forma, los bacteriófagos son considerados agentes anti-biopelícula gracias a su arsenal de enzimas líticas, específicamente sus depolimerasas.²⁷ Para que este efecto sea efectivo, los fagos deben de tener la capacidad de acceder al interior de las células bacterianas

dentro de la matriz de la biopelícula y liberar su progenie a sus alrededores, objetivo que es conseguido a través de la acción lítica de sus enzimas.¹³

Considerando que las biopelículas naturalmente están conformadas por distintos serotipos o especies, los resultados de la infección fágica dependerán de las especies bacterianas específicas que componen la biopelícula. Los fagos polivalentes y los fagos que expresan múltiples depolimerasas son más eficientes contra las biopelículas con múltiples especies.²⁹

1.5.6 Co-evolución

Las interacciones dinámicas entre fagos y bacterias han conducido a que ambos grupos sufran co-evolución.²⁵ Este ciclo continuo de co-evolución permite que el surgimiento de bacterias resistentes a la infección fágica preserve los linajes bacterianos, mientras que los fagos desarrollan adaptaciones para poder infectar a esas bacterias resistentes.³¹

La evidencia demuestra que los genes en los fagos evolucionan de manera rápida cuando se encuentran relacionados a la infección de bacterias, siendo estos los genes codificantes de proteínas de unión al huésped. La co-evolución también ha permitido a los fagos adquirir su capacidad de polivalencia y esta misma co-evolución permite el mantenimiento de la diversidad bacteriana y es, en parte, responsable de los cambios en la fisiología, abundancia, habilidades y virulencia de las bacterias.²⁵

La hipótesis de la Reina Roja plantea los efectos evolutivos recíprocos entre las especies. La base conceptual de la hipótesis es que las especies o poblaciones deben desarrollar continuamente adaptaciones en respuesta a cambios evolutivos en otros organismos para evitar la extinción.³⁷ El mecanismo de co-evolución entre fagos y sus huéspedes bacterias es el ejemplo clásico de la hipótesis de la Reina Roja.³⁸

1.5.6 Sinergia

La combinación de antibióticos y fagos tienen un efecto conocido como sinergia. La sinergia fago-antibiótico (PAS) aumenta la virulencia de los fagos como resultado de la administración de concentraciones subletales de antibióticos, además de prevenir la resistencia bacteriana al reducir las mutaciones que le confieren resistencia. Así mismo, los antibióticos bacteriostáticos bloquean el ciclo celular bacteriano, con lo que la bacteria sufre un aumento de volumen lo que facilita la división fágica y la liberación de su progenie de manera más rápida.²⁵

Los fagos y antibióticos detectan diferentes sitios de unión en las bacterias, lo que asegura la efectividad del tratamiento. Por lo tanto, la combinación de ambos resulta más beneficioso que

el uso de únicamente fagos.²⁵ La combinación de fagos con antibióticos tiene el potencial de reducir complementariamente la resistencia.²⁵ Cuando una bacteria está sometida a la infección fágica, ésta hace esfuerzos para desarrollar resistencia a los fagos líticos a través de mutaciones en su genoma, lo cual ha demostrado que puede restaurar la resistencia antibiótica adquirida.²² La figura 1.6 ejemplifica las acciones sinérgicas de los fagos con los antibióticos, además de la sinergia que pueden mostrar en otras circunstancias.

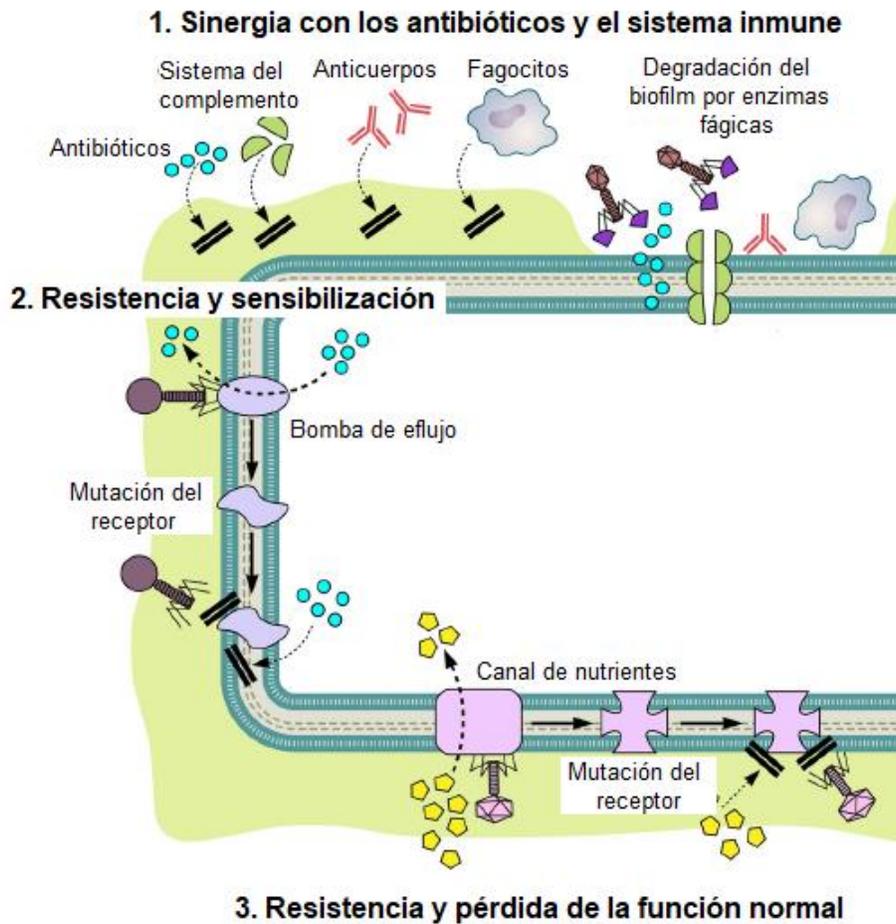


Figura 1.6: Acciones sinérgicas de los fagos.

Los fagos cuentan con una colección de enzimas que les permiten degradar la biopelícula, permitiendo que las células del sistema inmune, el sistema del complemento y los antibióticos puedan acceder a las bacterias y así realizar su función. (2) Ante la infección por fagos, la bacteria realiza mutaciones en las proteínas de una bomba de eflujo que servía como receptor celular del fago. Con esta acción, la bacteria se vuelve resistente al fago al mismo tiempo que pierde resistencia ante los antibióticos. Este es un ejemplo de la sinergia fagos-antibióticos (PAS). (3) Al igual que en el caso anterior, ante la infección fágica la bacteria realiza mutaciones en un canal de nutrientes que funcionaba como receptor celular del fago. Con esta acción, la bacteria se vuelve resistente a la infección fágica arriesgando su bienestar al perder una función vital para su desarrollo, comprometiendo así el crecimiento bacteriano.

Fuente: imagen tomada de Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. ⁴ Imagen reproducida con autorización del autor.

1.5.7 Quorum sensing

El quorum sensing es una estrategia utilizada por las bacterias en la que, por medio de señales moleculares extracelular secretadas por la densidad poblacional bacteriana, se coordina la expresión génica. Esta estrategia puede ser utilizada por las bacterias como respuesta a la infección fágica, desarrollando mecanismos de resistencia.²⁹

Algunos fagos han desarrollado estrategias para aprovechar el sistema de quorum sensing de las bacterias para adaptar su ciclo lítico-lisogénico a través de la codificación de receptores para las moléculas bacterianas o expresando señales moleculares propias una vez se encuentran en el interior de la bacteria.²⁹ Este sistema de comunicación es conocido como arbitrio, y se encuentra mediado por la producción de un péptido de seis aminoácidos llamado péptido-AimP, el cual promueve la lisogenia al inhibir el contrarregulador AimX.²² Esta estrategia es utilizada principalmente por los fagos lisogénicos, y les permite identificar si las condiciones son favorables para desarrollar su ciclo lítico.^{22,29}

1.6 Mecanismo de resistencia a los fagos

En condiciones ordinarias, las bacterias tienen mecanismos naturales para prevenir las infecciones virales, y estos mecanismos se activan en respuesta a estímulos.²⁵ Como se explicó anteriormente, la co-evolución entre fagos y bacterias conllevan a que el surgimiento de bacterias resistentes a los fagos sea frecuente y casi inevitable.²⁹ La resistencia fágica es un fenómeno crucial para la supervivencia de la diversidad bacteriana en distintos nichos ecológicos.³¹

1.6.1 Prevención de la absorción

Una vez el fago ha reconocido determinado receptor celular, la absorción es el primer paso de la infección fágica. Resulta lógico pensar que la absorción es crucial, pues antecede todo el proceso de infección. Las bacterias han desarrollado una serie de estrategias para prevenir la absorción fágica.³¹

Una estrategia utilizada por las bacterias resistentes es modificar los receptores de superficie a través de regulación a la baja, ocultación y cambio conformacional. Las bacterias son capaces de detectar la interacción preliminar débil de un fago antes de su unión irreversible.³⁹ Las bacterias pueden modificar y adaptar sus receptores celulares o su conformación superficial para bloquear a los receptores fágicos e impedir así el reconocimiento de los fagos.³¹ Las modificaciones epigenéticas que permiten la modificación molecular de los lipopolisacáridos, proteínas de membrana externa y cápsula, flagelos y pili, resultan en absorción disminuida o incluso incapacidad de unión del fago.³⁹

Similar a lo que sucede con la formación de biopelículas, las bacterias pueden producir polímeros estructurados, glicoconjugados o alginatos que forman una matriz extracelular, lo que les brinda protección y una barrera física entre los fagos y sus receptores.^{25,31} De igual forma, las bacterias tienen capacidad de producir inhibidores competitivos, moléculas que están presentes de manera natural en los ambientes bacterianos que pueden unirse específicamente a receptores fágicos haciéndolos inasequibles para el reconocimiento fágico.³¹

1.6.2 Prevención de la entrada del genoma fágico

Los sistemas de exclusión a la superinfección (Sie) son eventos mediados por moléculas proteicas que impiden la entrada subsecuente del fago a la célula huésped posterior a la integración genómica de un fago lisogénico.³⁹ Estas proteínas son codificadas por genes encontrados en los profagos, y regulan la interacción fago-fago, evitando la infección secundaria por otro fago. Este mecanismo es prevalente en las bacterias Gram-negativas, y menos frecuente en Gram-positivas.^{31,39} El sistema Sie está bien caracterizado para el colifago T4, que tiene la capacidad de codificar dos sistemas *imm* y *sp*. El sistema *imm* previene la transferencia del genoma fágico al citoplasma bacteriano al cambiar la conformación del sitio de infección; *imm* por sí solo no tiene la capacidad de conferir inmunidad fágica y necesita el sistema *sp*, el cual inhibe la actividad enzimática de la lisozima lo que previene la degradación del peptidoglicano y la entrada subsecuente del genoma fágico.³¹

1.6.3 Destrucción de ácidos nucleicos fágicos

Como se explicó anteriormente, una vez el genoma fágico es inyectado a la bacteria huésped, tiene capacidad de iniciar un ciclo lítico para lograr la propagación viral o un ciclo lisogénico si las condiciones del medio no son adecuadas.⁴⁰

Los sistemas de restricción-modificación (R-M) son el mecanismo de defensa más ubicuo entre las bacterias y arqueas, similar al sistema inmune innato de los seres humanos.³⁹ El sistema R-M tienen la finalidad de proteger a la célula contra la invasión de ADN, incluyendo el genoma fágico.³¹ El sistema compromete dos subunidades funcionales: una endonucleasa de restricción que reconoce y degrada el ADN no metilado del agente infeccioso, y una metiltransferasa que metila el ADN del huésped para protegerlo de la endonucleasa.^{31,39,40} En el caso de la infección fágica, el DNA fágico invasor no se encuentra metilado, por lo que la endonucleasa de restricción lo degradará rápidamente tras la inyección.⁴⁰

El sistema de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas (CRISPR) es un sistema natural de defensa de las bacterias para proteger su material genético de potenciales ataques de virus y plásmidos.²⁵ Este sistema es equivalente a

nuestra inmunidad adaptativa, en el que la exposición previa a una infección es memorizado.^{39,40} El sistema CRISPR se compone de secuencias repetitivas de DNA y secuencias cortas de espaciadores de DNA adquirido distribuidos a lo largo. El DNA es insertado en el caset CRISPR, con la enzima proteína asociada a CRISPR (Cas), una endonucleasa específica de DNA.³⁹ Las Cas codifican la maquinaria proteica necesaria para la adquisición de nuevas secuencias espaciadores luego de la infección en la fase de inmunización, para la posterior eliminación del invasor en la fase de inmunidad.⁴⁰ Las bacterias utilizan estos espaciadores como plantillas para sintetizar CRISPR RNA (crRNA), que se asocia posteriormente con Cas9 para iniciar cortes de doble hebra en el material genético del fago. Aunque se conocen los principios moleculares del sistema CRISPR-Cas, todavía no se comprende completamente su función en el contexto de la resistencia fágica.³⁹

El sistema de argonautas procariontes (pAgos) representa otro mecanismo de defensa innato utilizado por las bacterias. Los argonautas son proteínas codificadas por las bacterias que tienen capacidad de silenciar el genoma invasor, empleando DNA o RNA. El sistema de silenciamiento de DNA guiado por DNA permite degradar genoma invasor de forma inespecífica, y los productos de degradación se utiliza como guía para una respuesta posterior de interferencia específica contra el mismo objetivo. A la fecha, solamente se ha demostrado que este sistema es empleado contra plásmidos invasores, sin embargo se teoriza que puede existir también respuesta contra los fagos.⁴⁰

1.6.4 Sistemas de infección abortiva

Los sistemas de infección abortiva (Abi) conllevan a la destrucción de la célula infectada y se activan durante un paso crucial en la multiplicación fágica.³¹ Este mecanismo se activa cuando el fago ha evadido los sistemas R-M y CRISPR,²⁵ y previene la liberación de viriones fágicos funcionales a expensas de la supervivencia bacteriana. Este sistema se consigue a través de la perturbación de procesos celulares esenciales como la traducción, transcripción o replicación, o al inducir fuga de membrana.⁴⁰

El sistema toxina-antitoxina (TA) utiliza una molécula de antitoxina que se une y neutraliza los efectos de una toxina en una célula infectada por virus.³⁹ Las moléculas de toxina son estables y las moléculas de antitoxina son lábiles. La antitoxina se degrada y la toxina se activa cuando existe infección. Las toxinas tienen diversas actividades catalíticas, incluidas las endonucleasas y la inhibición de la replicación del DNA, síntesis de ATP o la maquinaria de división celular. Al igual que los sistemas Abi, las toxinas del sistema TA tienen actividad contra elementos celulares de los fagos y de las bacterias.⁴⁰

1.6.5 Interferencia durante el ensamblaje

Las bacterias Gram-positivas tienen el sistema de islas cromosómicas inducidas por fagos (PICIs), un grupo de elementos genéticos que actúan como parásitos fágicos con habilidad de interferir con la replicación y transmisión fágica. Las PICIs están integradas en los cromosomas bacterianos y se activan en presencia de un fago, ya sea por infección o por lisogenia. Cuando las PICIs se liberan, se disemina material genético determinante de factores de virulencia bacteriana. Los PICIs mejor caracterizadas pertenecen al *Staphylococcus aureus*, en el que se denominan islas de patogenicidad de *S. aureus* (SaPIs). Las SaPIs son inducidas durante las fases tempranas del ciclo lítico, y expresan proteínas estructurales especializadas que modulan el ensamblaje de la cápside del fago para producir una cápside más pequeña que solo puede empaquetarse con el genoma SaPI. Posteriormente, cuando la bacteria huésped sufre lisis, se liberan viriones SaPI que infectarán bacterias adyacentes y disemina el genoma SaPI que codifica factores de virulencia.^{40,41}

La larga y continua co-evolución de fagos y bacterias ha resultado en estrategias bacterianas para evadir la infección fágica, y los fagos han desarrollado contra-estrategias efectivas para evadir los sistemas antivirales, incluyendo la metilación genómica para evadir el reconocimiento por enzimas restrictivas y la producción de moléculas anti-toxinas para escapar de los sistemas de infección abortiva.^{12,29} A pesar del surgimiento de bacterias resistentes, los fagos como entidades biológicas en constante evolución seguramente encontrarán nuevas estrategias para asegurar su propagación.²⁹

1.7 Inmunogenicidad de los fagos

El complejo sistema inmune humano reacciona a la presencia de partículas extrañas, incluyendo los virus.⁴² Como cualquier virus, los bacteriófagos son capaces de estimular el sistema inmune adaptativo e innato.³⁹

Existe incertidumbre acerca de las propiedades inmunogénicas de los bacteriófagos, debido a que existe evidencia de que los fagos forman parte normal de la microbiota humana.⁴² Al igual que sus huéspedes las bacterias, en el cuerpo humano, los bacteriófagos forman una comunidad conocida como fagoma. El fagoma participa en la homeostasis humana especialmente para evitar el desequilibrio bacteriano. La colonización es más importante en el tracto gastrointestinal y respiratorio, cavidad oral, vagina, piel y epitelio mucoso.²⁵ La presencia normal de grandes cantidades de fagos en el cuerpo humano sugiere que el sistema inmune no reconoce a los bacteriófagos como una amenaza.⁴²

La respuesta inmune es desencadenada por los epítomos en las proteínas de la cápside.⁶ Existe evidencia que los fagos pueden estimular tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa. Los viriones son detectados por las células dendríticas como patógenos y se activan ambas respuestas.⁴²

En cuanto a la respuesta inmune innata, ésta tiene la capacidad de remover los fagos del cuerpo aun cuando no se ha desarrollado una respuesta específica para los bacteriófagos.⁴³ Cuando los fagos entran a la circulación sistémica, las proteasas tisulares del sistema endotelial puede interceptarlos y transportarlos al bazo o al hígado para su degradación. En contraparte, la circulación sistémica de los fagos conduce a producción de anticuerpos y la activación de la respuesta inmune adquirida, que posteriormente los neutralizará y estimulará su destrucción.³⁹ Los anticuerpos son específicos para distintas proteínas estructurales, por lo que la inmunogenicidad puede generarse según las proteínas que conformen las cápsides fágicas, y solo algunos anticuerpos serán neutralizantes.⁴⁴

Una de las mayores preocupaciones del uso de la fagoterapia es la posibilidad de toxicidad derivada de la lisis rápida bacteriana, que en el caso de las bacterias Gram-negativas libera una gran cantidad de endotoxinas. Sin embargo, no hay evidencia suficiente para concluir que esto suceda dentro del cuerpo humano.³⁹

En contraste, se ha evidenciado que los fagos tienen propiedades antiinflamatorias y pueden funcionar como inmunomoduladores. La evidencia sugiere que hay una drástica disminución de la proteína C reactiva (PCR), disminución en la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) y reducción sérica de los niveles de interleucina 1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6).⁴² Los bacteriófagos también pueden activar la fagocitosis.⁴⁵ Adicionalmente, como se mencionó anteriormente, el fagoma funciona como estabilizador de la microbiota intestinal. Esta función tiene efectos regulatorios en las células inmunes intestinales, con una regulación a la baja de la actividad celular para reducir las respuestas proinflamatorias. Esto sugiere que los bacteriófagos pueden actuar como elementos inmunomoduladores con acción directa sobre la respuesta inmune.⁴²

Aunque la respuesta inmune a los bacteriófagos aún no se entiende completamente, este aspecto es uno de los más importantes al considerar la utilización de fagos como agentes bactericidas.¹³

CAPÍTULO 2: SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA FAGOTERAPIA

SUMARIO

- Reportes de caso
- Series de casos
- Ensayos clínicos

La fagoterapia consiste en la administración de virus simples capaces de infectar y replicarse dentro de una bacteria. Los ciclos de reproducción de los fagos fomentan la lisis celular y por lo tanto son capaces de destruir a las bacterias responsables de cualquier infección. Actualmente los fagos son utilizados en la industria alimentaria, agricultura, veterinaria y su uso en el ámbito médico ha ido en aumento debido a la creciente resistencia antibiótica y aparecimiento de infecciones multirresistentes. La aplicación clínica de la fagoterapia es considerada una alternativa viable que puede ser utilizada como monoterapia o de forma coadyuvante para el tratamiento de infecciones bacterianas multirresistentes. En las últimas décadas se han realizado estudios que evalúan su seguridad y eficacia, sin embargo, aún hacen falta más investigaciones para poder estandarizar y establecer el uso de fagos como tratamiento para infecciones bacterianas. Desde hace más de 100 años, la fagoterapia ha sido utilizada con fines terapéuticos en algunos países de Europa occidental y en Rusia, Polonia, Georgia; recientemente ha empezado a utilizarse con mayor frecuencia en otros países como Estados Unidos, Australia, Israel e India. La mayoría de estudios están enfocados en el tratamiento de infecciones causadas por el grupo de bacterias denominadas “ESKAPE”: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomona aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* y *E. faecium* consideradas multirresistentes (MDR), extremadamente resistentes (XDR) y panresistentes (PDR) a los antibióticos convencionales. A continuación se describen resultados de algunos reportes de caso, series de casos y ensayos sobre la aplicación clínica de la fagoterapia.^{3,46}

2.1 Reportes de casos

En Georgia 2011, se reportó el caso de una paciente de 7 años con diagnóstico de fibrosis quística e infección crónica por *P. aeruginosa* y *S. aureus* que durante varios años estuvo bajo tratamiento antibiótico de amplio espectro, sin embargo, las infecciones persistieron. Se inició tratamiento con un coctel de fagos llamado Pyophage, un coctel fágico comercial elaborado por el Instituto Eliava que contiene fagos anti *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*. Previo a iniciar la terapia con fagos se midieron las concentraciones bacterianas en esputo: *S. aureus* 1×10^7 cfu ml⁻¹ y *P. aeruginosa*

8×10^6 cfu ml⁻¹. Los fagos se administraron por vía inhalada durante cuatro a seis semanas y posteriormente una pausa de cuatro semanas para análisis de concentración bacteriana. Durante la primera aplicación, la concentración de *P. aeruginosa* disminuyó considerablemente (7×10^3 cfu ml⁻¹) mientras que la de *S. aureus* no tuvo una reducción significativa (1×10^6 cfu ml⁻¹). Debido a la baja susceptibilidad del Pyophage ante *S. aureus*, se añadió el coctel Sb-1 que contiene fagos anti *S. aureus*, con lo que se logró reducción de la concentración bacteriana a 1×10^3 cfu ml⁻¹. No se observaron efectos adversos durante el tratamiento con fagos y la condición clínica de la paciente mejoró considerablemente. Se dio seguimiento al paciente durante un año, en el cual la concentración de *S. aureus* permaneció indetectable luego de tres meses terminado el tratamiento y la de *P. aeruginosa* en concentraciones bajas.^{33,47}

En Australia 2011, se reportó el caso de una paciente de 67 años con diagnóstico de adenocarcinoma abdominal a quien se le realizó resección del tumor y colocación bilateral de stent debido a obstrucción ureteral. Posterior a la intervención quirúrgica, la paciente desarrolló una infección por *P. aeruginosa* para la cual recibió tratamiento con gentamicina, ceftazidime, ciprofloxacino y meropenem durante dos años sin embargo la infección por *P. aeruginosa* persistió. Se decidió iniciar tratamiento con fagos; a través de los cultivos se midió la susceptibilidad de los fagos hacia la bacteria y se preparó un cóctel con seis fagos líticos en el Instituto Eliava. El coctel de fagos se administró a través un catéter vesical y de forma concomitante se dio tratamiento con meropenem y colistina durante 30 y 5 días, respectivamente. Durante los primeros seis meses después de haber iniciado terapia con fagos se realizaron cultivos de orina los cuales fueron negativos y la paciente permaneció asintomática. Un año después fue ingresada nuevamente por recurrencia de una masa intraabdominal. Debido a su historial clínico se realizó un cultivo de orina al momento del ingreso el cual se encontraba negativo. La terapia con fagos fue tolerada de forma adecuada y no se evidenciaron efectos adversos.^{21,48}

En Estados Unidos 2012, un paciente de 76 años a quién se le realizó un reemplazo del arco aórtico con un injerto sintético debido a un aneurisma en la aorta presentó una infección del injerto causada por *P. aeruginosa*. Fue reintervenido en varias ocasiones para realizar lavados y desbridamientos. Durante una de las intervenciones, los médicos tratantes evidenciaron una fístula mediastinal con drenaje de secreción purulenta. Debido al estado del paciente se manejó de forma conservadora con antibioticoterapia con ceftazidime y ciprofloxacina durante una semana. Durante el año 2014, fue ingresado en tres ocasiones por bacteriemia causada por *P. aeruginosa* y se evidenciaron cambios flemonosos en la fístula mediastinal y en resultados de los cultivos del tejido se evidenció resistencia intermedia al ciprofloxacino por lo que fue tratado únicamente con ceftazidime. En 2015, reconsultó por aumento de secreción serosanguinolenta

proveniente de la fístula mediastinal siendo no apto para tratamiento quirúrgico y debido al uso crónico de antibióticos y resistencia previamente identificada, se consideró candidato ideal para tratamiento con fagos. Se aplicó un cóctel de fagos OMKO1 en el injerto y se administró ceftazidime. El uso de los fagos contribuyó a aumentar la sensibilidad del antibiótico hacia la bacteria y simultáneamente a crear resistencia al fago. Después del inicio del tratamiento con fagos, se evidenció reducción efectiva de la biopelícula en el injerto y no se reportaron efectos adversos. El paciente no tuvo infecciones recurrentes durante 18 meses.^{14,49}

En Estados Unidos 2014, un paciente de 65 años con miocardiopatía y dispositivo de asistencia ventricular izquierdo (LVAD) quien desarrolló una infección por *S. aureus* sensible a meticilina (MSSA) debido al LVAD, complicándose con osteomielitis del esternón, finalizando con una bacteriemia. Secundario a las infecciones, se realizaron desbridamientos y se prolongó el uso de antibióticos durante tres meses. El paciente era candidato para trasplante cardiaco por lo que previo a su intervención, se decidió utilizar tratamiento con fagos de manera coadyuvante para resolver la infección por *S. aureus*. Se utilizó un coctel que contenía 3 tipos de fagos anti *S. aureus* y se administraron cada doce horas durante 28 días en conjunto con cefazolina cada ocho horas y minociclina una vez al día. Los cultivos obtenidos del esternón fueron negativos para MSSA en la semana 1, 2 y 4 de tratamiento y en la semana 3 se identificó *Staphylococcus epidermis*. El aspecto de la herida operatoria mejoró considerablemente, disminuyó la secreción purulenta y aumentó la cantidad de tejido de granulación. Una semana después se realizó el trasplante cardiaco y se dio seguimiento durante siete meses en los cuales no hubo recurrencia de la infección. La terapia con fagos fue tolerada de forma adecuada, sin mostrar efectos adversos clínicos o bioquímicos.^{50,51}

En Francia 2015, se reportó el caso de una paciente de 65 años con antecedente de craneotomía por un schwannoma vestibular. En el postoperatorio, se complicó con un absceso corneal y queratitis intersticial en el ojo izquierdo. Se realizaron cultivos y se identificó *S. aureus* meticilino resistente (MRSA) por lo que se dio tratamiento con vancomicina. Posterior a la infección se realizó un trasplante corneal izquierdo y tres meses después de la cirugía se identificó un absceso corneal por *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina (VISA). Se inició tratamiento con doxiciclina, vancomicina y ciclosporina, reduciendo la infección de forma gradual. Ocho meses después se realizó otro trasplante corneal debido a abscesos y queratitis intersticiales recurrentes con cultivos positivos para *S. aureus* con resistencia a vancomicina (VRSA). Durante once años, la paciente tuvo cultivos nasales, dermatológicos y oculares positivos para VISA. En búsqueda de alternativas terapéuticas, la paciente asistió al centro de fagoterapia en Georgia donde fue tratada con fagos anti *S. aureus* SATA-8508 de forma

intravenosa y tópica durante cuatro semanas. Se dio seguimiento a la paciente y durante seis meses los cultivos para *S. aureus* fueron negativos.⁵²

En Estados Unidos 2015, un paciente de 68 años con diagnóstico de pancreatitis necrotizante y pseudoquiste pancreático infectado por *A. baumannii* MDR estuvo ingresado en la unidad de cuidados intensivos debido a choque séptico y falla multiorgánica. El paciente fue tratado con antibióticos de amplio espectro y drenaje percutáneo, sin embargo, debido a la resistencia del *A. baumannii*, la antibioticoterapia no fue efectiva. En búsqueda de nuevas alternativas, se decidió iniciar fagoterapia por lo que se prepararon dos cocteles de fagos anti *A. baumannii*. El primer coctel se administró a través del drenaje percutáneo, sin embargo, no fue efectivo; el segundo coctel se administró de forma intravenosa cada seis horas. En las primeras 48 horas de iniciada la terapia con fagos, se observó una condición clínica más estable a pesar de continuar bajo ventilación mecánica. Durante la evolución del paciente, se evidenció que el *A. baumannii* era sensible a minociclina por que se inició antibioticoterapia al cuarto día. La evolución fue positiva, logrando extubar al paciente y mejorar el estado hemodinámico. Después de 245 días de estancia hospitalaria y 59 dosis de fagos el paciente fue egresado del hospital.^{1,12,53}

En Bélgica 2016, un paciente de 61 años fue hospitalizado debido a una peritonitis y sepsis por *Enterobacter cloacae* secundario a una hernia diafragmática estrangulada. Tres meses después de haber sido ingresado, presentó úlceras en áreas de presión de localización sacra y en tórax posterior, se realizaron cultivos y se evidenció colonización por *P. aeruginosa* MDR y posteriormente desarrolló septicemia por *P. aeruginosa* sensible únicamente a colistina. Se inició tratamiento con colistina, sin embargo, diez días después, desarrolló falla renal aguda secundario al antibiótico por lo que se suspendió el medicamento. Se inició tratamiento con fagos anti *P. aeruginosa*, administrado por vía intravenosa en infusión de seis horas por 10 días e irrigación de las úlceras con 50 mL del cóctel de fagos cada ocho horas por 10 días. Después del inicio del tratamiento con fagos los cultivos de las úlceras fueron negativos, el nivel de proteína C reactiva (PCR) disminuyó, al igual que la fiebre. No se observaron efectos adversos secundarios al tratamiento con fagos. Debido a las condiciones del paciente, los episodios de sepsis continuaron y cuatro meses después falleció debido a choque séptico por *K. pneumoniae*.^{14,54}

En India 2016, un paciente de 33 años fue diagnosticado con prostatitis crónica bacteriana causada por *Staphylococcus haemolyticus*, *S. aureus*, *E. faecalis* y *S. epidermidis* que se identificó en cultivos de semen y secreción prostática. Se brindó tratamiento con azitromicina, doxiciclina, ofloxacina, ciprofloxacino y amikacina durante cuatro meses, sin mejoría de los síntomas. El paciente acudió al Instituto Eliava en Georgia para recibir tratamiento con fagos, se tomaron cultivos para determinar la sensibilidad de los fagos a utilizar. Se utilizaron tres cocteles

de fagos Pyophage por vía oral, Intestiphage por vía oral uretral, y anti-*S. aureus* por vía rectal. La evolución clínica fue favorable a partir de la tercera semana del tratamiento ya que disminuyó el dolor testicular, lumbar y pélvico al igual que los escalofríos, diaforesis, debilidad y febrícula. En cultivos control se aisló por primera vez *Staphylococcus mitis* en secreción prostática. Se elaboró un fago anti-*S. mitis* a partir del cultivo y se dio como tratamiento. Durante dos años se dio seguimiento al paciente y en 2018 se realizaron cultivos de semen y secreción prostática los cuales fueron negativos. En 2017, el paciente se realizó un ultrasonido prostático control que evidenció disminución de volumen prostático (21.98 mL a 14.38 mL) y ausencia de inflamación.

55,56

En Holanda 2017, un paciente de 58 años con antecedente de trasplante renal debido a enfermedad renal poliquística presentó una infección de tracto urinario (ITU) una semana después del trasplante a pesar de haber recibido profilaxis con fosfomicina. Se realizó un cultivo que identificó *K. pneumoniae* productora de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), con resultado de antibiograma susceptible a meropenem y amikacina. El paciente fue ingresado por urosepsis y fue tratado con meropenem, amikacina y glucosaminoglicanos intravesicales durante dos semanas, sin embargo, la sintomatología persistió. Como tratamiento alternativo, se utilizaron fagos líticos anti *K. pneumoniae* enviados por el Instituto Eliava y se administraron por vía oral e intravesical durante doce semanas. No se observaron efectos adversos, la sintomatología urinaria se resolvió después del inicio del tratamiento con fagos y durante catorce meses de seguimiento los cultivos de orina persistieron negativos.^{57,58}

En Francia 2017, un paciente de 12 años con antecedente de fibrosis quística, se le había realizado trasplante bilateral pulmonar y previo al trasplante tenía infección por *Aspergillus fumigatus*, *Achromobacter xylosoxidans* y *P. aeruginosa*. Posterior al trasplante la infección por la infección por *A. fumigatus* persistió. El paciente fue enviado a casa con tratamiento inmunosupresor, antibiótico e inmunoglobulinas. La evolución clínica del paciente fue desfavorable ya que inició con disnea, tos, producción de esputo y dependencia de oxígeno por lo que fue llevado al hospital donde le realizaron lavado bronquial; además, se identificó *A. xylosoxidans* PDR. La infección fue tratada con tigeciclina y luego se escaló a imipenem, sin embargo, la función respiratoria no mejoró y la consolidación y micronódulos pulmonares no disminuyeron de tamaño. Debido a la falla terapéutica de los antibióticos se inició tratamiento con fagos. Se utilizó un primer coctel que contenía tres tipos de fagos anti *A. xylosoxidans*, los cuales se administraron vía nebulizada tres veces al día. La tolerancia fue adecuada pero la infección persistió por lo que se preparó un segundo coctel al cual se agregó otro tipo de fagos para mejorar la eficacia y se administró a través de broncoscopía y a través de nebulizaciones tres veces al día durante 14 días. Ocho meses después los cultivos persistieron positivos, pero con

concentraciones bacteriana bajas (10^3 CFU/mL) y finalmente un año después ya no se aisló *A. xylosoxidans*. La terapia con fagos fue tolerada de forma adecuada y sin mostrar efectos adversos.⁵⁹

En Francia 2018, se reportó el caso de un paciente de 60 años diagnosticado con cáncer de pulmón con metástasis en columna vertebral y unión sacro-iliaca derecha. Dos meses después de haber recibido radioterapia y sacroplastía presentó una fístula y un absceso en el psoas. Se colocó un sistema de cierre asistido por vacío (VAC); luego de la operación se tomó un cultivo el cual evidenció infección por MSSA. Se dio tratamiento con cefazolina e imipenem/cilastina, posteriormente se identificó bacteriemia por *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima. A pesar del tratamiento antibiótico el paciente continuó febril, con secreción purulenta y en estudios de imagen se evidenció osteomielitis. Se tomó una biopsia de hueso en la cual se identificó *P. aeruginosa* XDR sensible únicamente a polimixina y ceftolozamo/tazobactam. Se realizó desbridamiento y durante la intervención quirúrgica se administró un coctel de cuatro fagos anti *P. aeruginosa*. El paciente recibió tratamiento con colistina a través del VAC y ceftolozamo/tazobactam por vía intravenosa. Cada tres días se administraron fagos anti *P. aeruginosa* a través de compresas durante cuatro horas, recibiendo un total de cuatro dosis. Dos semanas después de iniciado el tratamiento con fagos se llevó a cabo la reconstrucción del tejido muscular en la cual se evidenció evolución favorable del músculo, piel y tejidos blandos. Durante el procedimiento se tomaron cultivos los cuales fueron negativos. Lamentablemente el paciente falleció debido a la compresión medular por las metástasis en columna vertebral.⁶⁰

En Estados Unidos 2019, una paciente de 15 años con antecedente de fibrosis quística e infección crónica durante ocho años por *P. aeruginosa* y *Mycobacterium abscessus* subespecie *masiliense*, se le realizó un trasplante bilateral pulmonar, posteriormente inició con tratamiento inmunosupresor y antibioticoterapia. Una semana posterior a la intervención quirúrgica se evidenció eritema en herida operatoria, en radiografía de tórax se observó consolidación y en muestra de esputo se confirmó infección por *M. abscessus*. Se inició tratamiento con amikacina, imipenem/cilastina, tigeciclina, bedaquilina y clofazimina, sin embargo, la consolidación pulmonar aumentó de tamaño y aparecieron nódulos en tórax, miembros superiores, miembros inferiores y glúteos. Durante siete meses la infección por *M. abscessus* persistió y se consideró una infección diseminada por lo que se decidió iniciar tratamiento con un cóctel de tres fagos denominados *M. smegmatis*. Los fagos se administraron por vía intravenosa cada doce horas durante siete meses y también se aplicó localmente en los nódulos en piel. Al noveno día de estancia hospitalaria, se dio egreso a la paciente, pero continuó el tratamiento en casa con fagoterapia y antibioticoterapia. Durante siete meses de seguimiento, los nódulos disminuyeron de tamaño y la función pulmonar y hepática mejoró considerablemente. En esputos seriados después de iniciada la terapia con

fagos, no se identificó *M. abscessus*. La fagoterapia no causó efectos adversos y fue tolerada de forma adecuada.^{1,13,39,61,62}

En Israel 2019, se reportó un caso de un paciente de 42 años que fue ingresado al hospital debido a fractura expuesta de tibia izquierda, fractura distal de fémur derecho y síndrome compartimental. Recibió tratamiento quirúrgico y nueve días después de su ingreso desarrolló osteomielitis por *K. pneumoniae* MDR en la porción proximal de la tibia derecha y seis semanas después desarrolló osteomielitis *A. baumannii*. Las infecciones se abordaron a través de múltiples lavados y desbridamientos, colocación de espaciadores de cemento, antibioticoterapia prolongada con piperacilina/tazobactam, meropenem y colistina, y colocación de injerto. A pesar de las múltiples intervenciones no se logró erradicar la infección por *K. pneumoniae* y *A. baumannii* por lo que se decidió iniciar tratamiento con fagos. Se preparó un coctel con fagos anti *K. pneumoniae* y *A. baumannii*, y se administró de forma intravenosa durante 11 días combinado con meropenem y colistina. En los primeros días de haber iniciado el tratamiento se observó disminución del dolor, inflamación y no se evidenciaron signos de infección en las heridas operatorias. Se dio seguimiento al paciente durante ocho meses, en los cuales se realizaron cultivos y ninguno de estos fue positivo para *K. pneumoniae* y *A. baumannii*. No se observaron efectos adversos durante el uso de fagos.⁶³

En Estado Unidos 2019, una paciente de 26 años con diagnóstico de fibrosis quística acudió al hospital por exacerbación pulmonar y posteriormente falla ventilatoria. La paciente estuvo bajo ventilación mecánica durante 12 días, tuvo neumotórax y se colocó tubo intercostal. Durante su estancia hospitalaria se infectó de *P. aeruginosa* y recibió tratamiento con colistina, azitromicina, piperacilina-tazobactam y carbapenémicos durante cuatro semanas. Después de una semana, la paciente inició con fiebre, aumento de secreciones respiratorias, mayores necesidades de oxígeno por lo que se administraron nuevamente antibióticos, pero a pesar del tratamiento la demanda de oxígeno aumentó y desarrolló falla renal aguda secundario a colistina. Debido a las condiciones de la paciente, se inició tratamiento con un coctel de fagos anti-*P. aeruginosa* los cuales se administraron por vía intravenosa cada seis horas durante ocho semanas. Desde el inicio del tratamiento con fagos, se evidenciaron mejorías en los requerimientos de oxígeno de la paciente. Previo a iniciar tratamiento con fagos el suplemento de oxígeno en alto flujo era de 70 L/min con fracción inspiratoria de oxígeno (FIO₂) en 50%, al inicio de la terapia con fagos disminuyó a 30 L/min y FIO₂ en 40% y al finalizar las ocho semanas de tratamiento el aporte de oxígeno era únicamente 3-4 L/min. La terapia con fagos se combinó con antibioticoterapia con ciprofloxacino y piperacilina-tazobactam durante tres semanas. Durante 90 días de seguimiento no hubo recurrencias de neumonía o exacerbación pulmonar y no se identificaron efectos adversos a los fagos.^{50,64}

En Alemania 2020, se reportó el caso de una paciente de 80 años con infección periprotésica de rodilla derecha recurrente y osteomielitis crónica de fémur. Un año previo, la paciente fue intervenida quirúrgicamente para colocación de espaciador de rodilla con antibiótico. Durante el procedimiento se tomaron cultivos y se evidenció infección por *K. pneumoniae* y *Providencia stuartii* MDR, se retiró la prótesis y se inició tratamiento con cefepime y trimetoprim-sulfametoxazol. La prótesis se recolocó ocho semanas después y se dio tratamiento con ceftazidime-avibactam y trimetoprim-sulfametoxazol. Tres meses después la paciente inició con dolor y elevación de PCR se realizó una artrocentesis evidenciando infección por *P. aeruginosa* MDR sensible únicamente a colistina y ceftazidime. Se retiró la prótesis, se colocó un espaciador con antibióticos (gentamicina y clindamicina), se colocaron drenajes y se inició tratamiento con fagos anti *P. aeruginosa* MDR proporcionado por el Instituto Eliava como terapia coadyuvante. Los fagos se administraron transoperatoriamente y posteriormente a través de los drenajes, se administró meropenem, ceftazidime y colistina de forma intravenosa. Se tomaron cultivos de líquido articular la primera semana después de haber iniciado tratamiento con fagos y no se aisló *P. aeruginosa*. Un mes después se recolocó la prótesis, los cultivos fueron negativos y niveles de PCR en rango normal. ^{58,65}

En Alemania 2020, se reportó el caso de un paciente de 67 años con antecedente de miocardiopatía isquémica a quien se le realizó un reemplazo de válvula mitral a través de una esternotomía y se colocó un LVAD a través de una toracotomía lateral izquierda. Cuatro años después, el paciente desarrolló un absceso en la cicatriz de la toracotomía. Se realizó un desbridamiento y colocación de VAC, durante la intervención quirúrgica se tomaron cultivos los cuales evidenciaron infección por MSSA. Se inició tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam y el paciente estuvo ingresado durante seis semanas. Cuatro semanas después de haber terminado el tratamiento antibiótico fue ingresado al hospital por recurrencia de la infección por MSSA y dehiscencia de herida operatoria, se colocó nuevamente sistema VAC durante un mes y se inició terapia con fagos Pyophage y Sb-1 proporcionados por el Instituto Eliava. Los fagos se administraron de forma local durante la intervención quirúrgica para cierre de la herida y posterior a la cirugía se colocó un drenaje y los fagos se administraron a través del mismo cada ocho horas durante diez días, combinado con meropenem y fosfomicina por vía intravenosa y ciprofloxacino y rifampicina por vía oral. No se observaron efectos adversos secundario al uso de fagos, al día 16 de estancia hospitalaria resolvió la infección y el paciente recibió el alta hospitalaria. Se dio seguimiento durante nueve meses sin observar recurrencias. ⁶⁶

En Alemania 2021, se reportó el caso de un paciente de 53 años con cardiopatía isquémica y choque cardiogénico a quien se le colocó un LVAD. Un año después de la implantación de LVAD el paciente presentó una infección por *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*

proveniente de la línea de extensión percutánea del LVAD. Se inició tratamiento con ciprofloxacino, pero se discontinuó ya que se evidenció resistencia en un cultivo y posteriormente se inició tratamiento con meropenem y ceftolozamo/tazobactam durante cinco semanas. Dos semanas después de haber terminado el tratamiento antibiótico ocurrió una reinfección por *P. aeruginosa* MDR. Debido a la resistencia de la bacteria y uso previo de antibioticoterapia se dio tratamiento con un coctel de tres fagos anti *P. aeruginosa* por vía intravenosa y aplicación local. El tratamiento con fagos se combinó con ceftolozamo/tazobactam durante dos semanas y trimetoprim-sulfametoxazol/rifampicina durante cuatro semanas. La infección por *P. aeruginosa* resolvió durante las primeras dos semanas de antibioticoterapia y fagoterapia. Cuatro meses después el paciente falleció por trombosis de la bomba del LVAD, se realizaron tomografías, niveles de PCR, cultivos en sangre y de la herida operatoria los cuales no evidenciaron reinfección *P. aeruginosa* del LVAD.⁶⁷

En Polonia 2021, se reportó el caso de un paciente de 60 años con antecedente de trasplante renal derecho debido a falla renal por enfermedad poliquística quien presentó diez episodios de ITUs de forma recurrente causadas por *K. pneumoniae* BLEE durante más de un año. Las ITUs fueron tratadas repetitivamente con meropenem y colistina durante dos semanas, sin embargo, la sintomatología e infección persistió durante varios meses, además los niveles de creatinina aumentaron asociado al uso de colistina, y se evidenciaron cambios ultrasonográficos en la pelvis renal y uréter debido a las ITUs recurrentes. Debido a esto, el paciente fue referido a la Unidad de Fagoterapia en el Instituto Hirszfel de Inmunología y Terapia Experimental de Wroclaw en Polonia. Se inició terapia con fagos anti *K. pneumoniae* BLEE vía rectal. Al quinto día de la terapia con fagos, el paciente presentó disuria, dolor lumbar, leucocituria, PCR 14.9 mg/dL y creatinina en 2.37 mg/L. Se realizó un ultrasonido donde se evidenció múltiples quistes en el riñón izquierdo. Durante 18 días se proporcionó tratamiento con fagos y antibioticoterapia con meropenem y se evidenció reducción de los síntomas y descenso de niveles de creatinina y PCR (0.82 mg/L y 1.61 mg/dL respectivamente). Durante los siguientes meses presentó ITUs a repetición causadas por *K. pneumoniae* y *E. faecium*, por lo que se consideró candidato para nefrectomía debido a enfermedad poliquística en riñón izquierdo. Posterior a la nefrectomía izquierda se dio tratamiento con meropenem y fagoterapia durante 29 días. No se reportaron efectos adversos al uso de fagos y durante cuatro años de seguimiento después de la nefrectomía no volvió a presentar signos clínicos o bioquímicos de ITU.⁶⁸

2.2 Series de casos

En Estados Unidos 2016, se reportó una serie de casos de 9 pacientes con úlceras en pie, donde 8 estaban infectadas por MSSA y 1 por MRSA como complicación de diabetes mellitus

tipo II que recibieron tratamiento con antibióticos de amplio espectro durante periodos prolongados y desbridamientos; sin embargo, la evolución clínica no fue favorable por lo que se decidió tratar con el fago comercial Sb-1. El rango de edad era de 44 – 92 años y además de tener antecedente de diabetes los pacientes tenían otras comorbilidades. En 4 de 9 pacientes había exposición ósea y úlceras abiertas con perfusión deficiente y 5 pacientes fueron diagnosticados con osteomielitis. Los pacientes recibieron tratamiento con fagos Sb-1 durante uno a cuatro meses, aplicando la cantidad de 0.1 – 0.5 mL cada semana. La evolución clínica de todos los pacientes fue favorable ya que presentaron cierre de las úlceras, disminución de la inflamación y conservación de la movilidad de la articulación. Un dato importante, es que no se realizó amputación de las falanges o de la extremidad ya que la fagoterapia fue efectiva. Durante la falla terapéutica antibiótica se consideraba la amputación como la única opción viable de tratamiento. No se observaron efectos adversos debido al uso de fagos y tampoco se evidenció reinfección luego de haber terminado el tratamiento.^{7,21,69,70}

En Estados Unidos 2019, se reportó una serie de casos de 3 pacientes a quienes se le había realizado previamente un trasplante pulmonar y además desarrollaron infecciones MDR por *P. aeruginosa* y *Burkholderia dolosa*. Todos los pacientes recibieron fagoterapia y antibióticos de amplio espectro. El primer paciente era un hombre 67 años con trasplante bilateral pulmonar y dos episodios previos de infecciones por *P. aeruginosa* que fueron tratados con fagos y antibióticos. En el primer episodio se administró un coctel de fagos AB-PA01 durante 29 días por vía inhalada y piperacilina-tazobactam y colistina durante 18 días. En el segundo episodio recibió un coctel de fagos AB-PA01 y un coctel personalizado Navy a través de nebulizaciones en conjunto con piperacilina-tazobactam, tobramicina y colistina. En ambos episodios por *P. aeruginosa* el paciente tuvo evolución clínica favorable y resolución de las infecciones. El segundo paciente era una mujer de 57 años con infecciones recurrentes por *P. aeruginosa* MDR posterior al trasplante pulmonar, fue tratada con antibióticos de amplio espectro, sin embargo, la infección persistió por lo que se optó por una terapia con fagos intravenosos AB-PA01 y colistina inhalada. A los 60 días presentó infección por *P. aeruginosa* pero la susceptibilidad mejoró. El tercer paciente era una mujer de 28 años con fibrosis quística e infección por *B. dolosa* sensible únicamente a minocilina. La infección se presentó 8 días después del trasplante bilateral pulmonar. Durante seis meses estuvo en tratamiento con antibióticos de amplio espectro, sin embargo, causaron hepatotoxicidad. Se inició terapia con fagos BdPF16phi4281 vía intravenosa durante doce semanas. La evolución fue favorable al inicio del tratamiento con fagos y se evidenció disminución de secreciones, reducción de consolidación en estudios de imagen y disminución de concentración bacteriana. Debido a las condiciones de la paciente por la

hepatotoxicidad inducida por antibióticos e inmunosupresión se detuvo el tratamiento antibiótico y la fagoterapia; la paciente falleció once meses después de haber sido trasplantada.⁷¹

En Alemania 2020, se reportó una serie de casos de 8 pacientes, 7 hombres y 1 mujer, con infecciones por *S. aureus*, *E. faecium*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *E. coli* MDR que fueron tratados con fagoterapia y antibióticos de amplio espectro. El rango de edad de los pacientes era de 13 a 66 años y las infecciones estaban asociadas a estados de inmunosupresión por trasplante de órganos, infección de injertos, LVAD e infección de heridas operatorias. Se prepararon cocteles de fagos para cada uno de los pacientes y se administraron por vía oral, local, inhalada, nasogástrica e intranasal. A través de la terapia con fagos y antibioticoterapia se lograron erradicar las infecciones bacterianas en 7 de 8 pacientes. Algunos hallazgos importantes de la serie de casos fueron: 1 paciente presentó una nueva infección luego de haber sido tratada; 3 de los pacientes fallecieron por causas aisladas al uso de fagos (fallo de trasplante cardiaco, deserción de tratamiento y sepsis). A 3 de los pacientes se les administraron los fagos a través de un sellador de fibrina intraoperatoriamente quienes posteriormente no presentaron reinfección y su evolución clínica fue favorable. No se observaron efectos adversos durante el tratamiento con fagos en ninguno de los casos.⁷²

2.3 Ensayos clínicos

En Suiza 2003 se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego fase I con 15 adultos sanos para determinar la seguridad al ingerir fagos anti *E. coli* T4. Los participantes recibieron diferentes dosis de fagos: [A] dosis altas (10^5 PFU/mL), [B] dosis bajas (10^3 PFU/mL) y [C] placebo. El tratamiento ABC, BCA y CAB se fue alternando cada semana, fue administrado de forma oral y se tomaron muestras de heces al inicio y diariamente hasta el fin del estudio para determinar la excreción de los fagos. El estudio tuvo una duración de 30 días. Los participantes del estudio toleraron de forma adecuada la ingestión de fagos anti *E. coli* T4. De las 15 personas 5 reportaron dolor, náusea y aumento de peristaltismo durante el estudio, pero se consideraron síntomas leves y no requirieron tratamiento. Se midieron enzimas hepáticas y no se evidenció elevación de las mismas. La excreción de fagos estuvo presente en todos los participantes que ingirieron dosis altas; y en 13 personas, al menos una vez, con dosis bajas. La aparición de fagos en heces era de 20% el primer día luego de la exposición, 50 - 80% el segundo día, 100% el tercer día y los siguientes días empezó a disminuir (90% el cuarto día, y hasta 3 días de terminada la exposición aún se tenía 38% de presencia de fagos). Los autores concluyen que es segura la administración de fagos T4 por vía oral pero es necesario realizar más estudios que evidencien la seguridad en dosis mayores.^{4,73}

En Reino Unido 2009 se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en fase I/II con 24 pacientes con otitis crónica mayor a dos años causada por *P. aeruginosa* MDR para evaluar la eficacia y seguridad del uso de fagos como tratamiento alternativo. Los participantes del estudio se dividieron en dos grupos, 12 pacientes recibieron terapia con fagos anti *P. aeruginosa* (BC – BP 01 AL 06) y 12 pacientes recibieron placebo. Todos los pacientes recibieron una sólo dosis de 0.2 mL de la solución y fue aplicada en el conducto auditivo, y en ningún momento se combinó con antibioticoterapia. Se realizaron cultivos antes y después de haber recibido tratamiento con fagos. Desde el inicio del tratamiento se evidenciaron mejorías clínicas en el grupo de fagos comparado con el grupo placebo. La concentración bacteriana al final del estudio se redujo en el grupo de fagos y no cambió en el grupo placebo. No se reportaron efectos adversos relacionado al uso de fagos. A través del estudio los autores concluyen que el uso de fagos fue seguro y efectivo, el uso de una sola dosis es más duradero comparado con uso de antibióticos que requieren múltiples dosis y contribuye a la degradación de biofilm.^{74,75}

En Estados Unidos 2009 se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego fase I en 42 pacientes con úlceras venosas crónicas en miembros inferiores con más de 30 días de evolución. El objetivo del estudio era demostrar la seguridad de la aplicación del coctel fagos WPP-201 que contiene 8 fagos anti *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *E. coli*, aplicado de forma tópica en úlceras venosas durante doce semanas. Los participantes fueron divididos en dos grupos: tratados con fagos WPP-201 y el grupo control con solución salina. Al finalizar el estudio se evidenció epitelización completa de las úlceras en un 40% del grupo tratado con fagos y 45% en el grupo control. Se dio seguimiento a los pacientes hasta la semana 24. Los autores del estudio concluyen que la administración local de fagos WPP-201 fue segura, sin causar efectos adversos, sin diferencias significativas en el tiempo de epitelización de las úlceras por lo que no se puede establecer la eficacia del tratamiento.^{75,76}

En Bangladesh 2012 se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego fase I en 15 adultos sanos para determinar la seguridad de administración de fagos T-4 por vía oral. Para este estudio, los 99 fagos que fueron utilizados fueron secuenciados para determinar su composición genética para determinar la seguridad de la terapia. El estudio consistió en la administración de un coctel de nueve fagos T4 anti *E. coli*. Los participantes del estudio se dividieron en tres grupos en los cuales se fue alternando el tratamiento cada semana: [1] dosis altas de fagos T4 3×10^9 UFP, [2] dosis intermedias de fagos T4 3×10^7 UFP y [3] placebo. Durante el estudio a los participantes se les realizaron chequeos médicos y pruebas de laboratorio y no se evidenció alteración secundaria al uso de fagos. Los autores del estudio utilizaron dosis mayores de fagos comparados con otro ensayo clínico realizado en Suiza y concluyen que la administración de

fagos es segura. Además, destacan que una de las mayores ventajas del uso de fagos es que no altera la microbiota normal.^{4,73,77}

En Australia 2015 se realizó un ensayo clínico fase I en 9 pacientes con rinosinusitis crónica por *S. aureus*. El objetivo del estudio era demostrar la seguridad, tolerancia y eficacia del uso del coctel de fagos AB-SA01, una mezcla de 3 fagos líticos, a través de irrigación nasal dos veces al día. Se realizaron tres cohortes para la administración del tratamiento con fagos: 3×10^8 UFP por 7 días, 3×10^8 UFP por 14 días y 3×10^9 UFP por 14 días. Al finalizar el estudio se evidenció seguridad y adecuada tolerancia al tratamiento, 6 pacientes reportaron efectos adversos como diarrea, epistaxis, odinofagia y dolor, sin embargo, todos se consideraron leves y se resolvieron al finalizar el estudio. Durante el estudio se monitorizaron los signos vitales y parámetros bioquímicos los cuales no se vieron alterados a excepción de una paciente en la cohorte número 3, que presentó disminución de niveles de bicarbonato en una ocasión. Todos los pacientes presentaron reducción en la concentración de *S. aureus* y únicamente 2 pacientes lograron negativizar cultivos al final del estudio. A los pacientes, que posterior al tratamiento con fagos persistieron con más de dos síntomas de rinosinusitis y evidencia endoscópica de pus después de una semana, se les dio la alternativa de iniciar antibioticoterapia. De los 9 pacientes, 5 recibieron antibioticoterapia. Los autores del estudio concluyen que el tratamiento con fagos AB-SA01 es seguro y puede ser considerado una alternativa para pacientes en los que los tratamientos convencionales no han sido efectivos.⁷⁸

En 2016 se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego fase I con 120 niños de 6 - 24 meses con diarrea y signos de deshidratación leve en los últimos dos días, en los cuales se identificó presencia de *E. coli* en heces. El objetivo del estudio era demostrar la seguridad y eficacia de los fagos T-4 *E. coli* comparado con el coctel de fagos Microgen ColiProteus y el tratamiento convencional de la diarrea, con sales de rehidratación oral y zinc. Se formaron tres grupos y se distribuyó el tipo de tratamiento de la siguiente manera: [P] 41 SRO + zinc, [M] 40 Microgen ColiProteus y [T] 39 fagos T-4 *E. coli*. No se observaron diferencias clínicas significativas en ninguno de los tres grupos. Al cuarto día de tratamiento 50% de los pacientes recibieron el alta hospitalaria, al sexto día el 93%, 88% y 84% de los pacientes tratados con T, M y P respectivamente recibieron el alta hospitalaria. Microgen ColiProteus evidenció una mayor cantidad de fagos en heces que T4 coliphage, sin embargo, los autores concluyen que fue debido a una mayor dosis en el tratamiento B. Los autores concluyen que la administración de fagos T-4 es segura ya que no se evidenciaron efectos adversos durante el tratamiento, indican que el objetivo no era demostrar la eficacia y esto se vio afectado ya que únicamente 60% tenían infección por *E. coli* y sólo el 50% de las colonias de *E. coli* eran sensibles a los fagos. No se utilizaron antiácidos lo que pudo haber influido en los resultados del estudio.^{4,75,79}

En Francia y Bélgica 2017 se llevó a cabo el estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego fase I/II llamado “Phago Burn” con 25 pacientes de diferentes regiones de Francia y Bélgica que tenían quemaduras infectadas por *P. aeruginosa*. El objetivo del estudio era comparar la eficacia y tolerancia del uso de fagos PP1131 anti *P. aeruginosa* versus el tratamiento convencional con sulfadiazina de plata al 1%. Para ser parte del estudio los pacientes debían de tener un cultivo positivo para *P. aeruginosa* y uno o más de los siguientes criterios clínicos de infección: inflamación, secreción purulenta, desbridamiento espontáneo, retraso en la cicatrización o dehiscencia de la herida. El coctel PP1131 contenía doce fagos líticos anti *P. aeruginosa* y fue diseñado bajo estándares de calidad por “Pherecydes Pharma” y “Clean Cells”. De los participantes del estudio, 12 recibieron tratamiento con fagos PP1131 y 13 con sulfadiazina de plata al 1% durante una semana y posteriormente eran observados durante dos semanas. Durante la administración del tratamiento se tomaron cultivos de las heridas infectadas. Para valorar la eficacia del tratamiento se tomó como objetivo la reducción de carga bacteriana en al menos dos cuadrantes del área de la quemadura. Para el séptimo día, el 50% de los participantes de BT y el 85% de los que utilizaron sulfadiazina de plata alcanzó la reducción objetivo. El 76% de los pacientes con tratamiento convencional tuvo una mejor evolución comparado con un 53% de los que fueron tratados con fagos. Se decidió discontinuar el estudio de forma temprana ya que no se alcanzó la eficacia esperada. Los autores del estudio concluyen que a pesar que la mejoría clínica en los pacientes tratados con fagos fue más lenta en comparación con la sulfadiazina de plata, se obtuvo una mayor reducción de la concentración bacteriana y menor incidencia de efectos adversos.^{7,45}

En Suiza 2017 y 2018 se realizó un ensayo clínico fase II en 97 pacientes mayores de 18 años a quienes se les había realizado una resección transureteral prostática (RTUP) y además tenían antecedentes de ITUs recurrentes causadas por *Enterococcus sp*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus sp* y *Streptococcus sp* sin síntomas de infección sistémica. El objetivo del estudio era demostrar la eficacia del uso de coctel Pyophage para el tratamiento de ITUs recurrentes. Previo a realizar el estudio, se evidenció que los pacientes tuviesen cultivos positivos para *Enterococcus sp*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus sp* y *Streptococcus sp* y que además, las bacterias fuesen sensibles de forma in vitro al Pyophage. Para llevar a cabo el estudio 28 pacientes recibieron tratamiento con fagos, 32 con placebo y 37 con antibióticos betalactámicos durante una semana. El grupo de fagos y placebo fue doble ciego y consistió en la administración de 20 mL de solución dos veces al día a través de un catéter suprapúbico. Al finalizar el estudio se obtuvieron cultivos de orina negativos en 18% del grupo tratado con fagos, 28% en el grupo placebo y 35% en los que recibieron antibioticoterapia. Los efectos adversos se consideraron leves y se presentaron en menor frecuencia en el grupo tratado

con fagos (21% comparado con 41% y 30% en grupo placebo y antibióticos respectivamente). Los autores concluyen que la fagoterapia no fue inferior a la antibioticoterapia, pero tampoco superior a grupo placebo. Se demostró la seguridad, pero no la eficacia del uso coctel Pyophage.

80

En Estados Unidos 2019 se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego fase I en 32 pacientes de 18 – 61 años con síntomas gastrointestinales leves o moderados para determinar la seguridad y tolerancia durante la administración de fagos LH01-Myoviridae, LL5-Siphoviridae, T4D-Myoviridae y LL12-Myoviridae. Los fagos que formaron parte del estudio actúan contra cepas de *E. coli* enterotoxigénica y enterohemorrágica. El estudio se realizó en dos intervenciones de 28 días cada una, separadas por dos semanas. En cada intervención un grupo recibió una cápsula de 15 mg que contenía fagos o placebo y en la siguiente intervención los tratamientos fueron alternados. Se realizaron chequeos médicos, controles de laboratorios y un cuestionario sobre los síntomas gastrointestinales al inicio y fin de cada una de las intervenciones. Al finalizar el estudio, se evidenció una mejoría en la sintomatología gastrointestinal de los pacientes independientemente de la intervención. Se evidenció aumento de los niveles de dióxido de carbono que puede estar asociado a la disminución de diarrea. Los parámetros metabólicos evaluados siempre se mantuvieron dentro de los límites normales. Los autores del estudio concluyeron que el consumo del cóctel de fagos fue seguro, con adecuada tolerancia por parte de los pacientes y sin haber presentado efectos adversos. Además, sugieren que podrían utilizarse como suplementos en personas sanas con síntomas gastrointestinales leves o moderados sin que alteren su estado de salud comparado con el uso de los probióticos convencionales que se asocian con aumento del gas intestinal y dolor abdominal.^{4,81}

CAPÍTULO 3: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

SUMARIO

- Seguridad y eficacia
- Monoterapia vs terapia combinada
- Regulaciones e implicaciones de manufactura
- Perspectivas actuales
- Perspectivas futuras
- Comentarios finales

Los estudios acerca de los fagos han permitido identificar sus diversas ventajas y eficacia para combatir infecciones bacterianas multirresistentes. Los fagos se caracterizan por ser altamente selectivos y específicos, lo que les permite atacar a una bacteria determinada, sin alterar la microbiota natural del cuerpo por su alta sensibilidad. Éstos rara vez producen resistencia bacteriana ya que evolucionan con la misma velocidad que las bacterias y desarrollan una mayor capacidad infectiva cuando las bacterias desarrollan resistencia a ellos. También tienen la característica de actuar de forma sinérgica con los antibióticos y con otro tipo de fagos, y son considerados una alternativa adecuada cuando existe alergia o resistencia a un antibiótico.

Por su abundancia natural es fácil identificar fagos que sean sensibles a determinados tipos de bacterias, por lo que su producción es simple y de bajo costo. Al aplicarse, alcanzan una concentración exponencial ya que se replican en el sitio de infección, lo que reduce el número de dosis necesarias comparado con el tratamiento con antibióticos. Las personas están naturalmente en constante exposición a fagos en el medio ambiente y el consumo de alimentos, por lo que son bien tolerados sin mostrar efectos adversos. Adicionalmente, debido a sus mecanismos de acción, permiten aumentar la sensibilidad de las bacterias hacia los antibióticos cuando existe resistencia, además de poseer propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras.^{27,82,83}

3.1 Seguridad y eficacia

Desde su descubrimiento hace más de cien años, los fagos han sido utilizados con fines experimentales y terapéuticos. Durante los primeros experimentos en 1920 - 1940, Felix d'Herelle y otros pioneros de la fagoterapia utilizaron los fagos para tratamiento de disentería, cólera, peste

bubónica e infecciones en piel. A pesar del escaso y limitado conocimiento científico y microbiológico que se tenía sobre la fagoterapia, se evidenció reducción significativa de la mortalidad en los pacientes que recibieron este tipo de tratamiento. Con el mejoramiento de los métodos de producción, dosificación y almacenamiento de los fagos, se obtuvieron mejores resultados. Desde esta época, se evidenció que el uso de fagos era seguro y eficaz, sin observar efectos nocivos significativos en la salud de los pacientes. A pesar de la llegada de los antibióticos en 1940, la fagoterapia se continuó utilizando en países como Rusia, Polonia y Georgia. Actualmente se ha logrado implementar en más países y más médicos, biólogos e investigadores están interesados en el enfoque clínico y terapéutico que puede tener el uso de fagos como tratamiento de infecciones bacterianas MDR, XDR y PDR.^{8,12,13}

Se han realizado múltiples estudios en modelos animales que apoyan la seguridad y eficacia de la fagoterapia. Estos estudios han sido parte importante para la comprensión del mecanismo de acción de los fagos hacia infecciones bacterianas y la posibilidad de hacer uso de los mismos en ensayos clínicos en humanos y así poder confirmar su seguridad y eficacia. Desde inicios de los años 2000 se han llevado a cabo estudios en ratones, visones, conejos, perros, cerdos y ovejas para tratamiento de infecciones por *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. faecalis*, *Mycobacterium ulcerans*, *Burkholderia cenocepacia*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium difficile*, *Cronobacter turicensis* y *Salmonella enteritidis*. Los hallazgos más significativos en los estudios han demostrado que el uso de cócteles es más efectivo que el uso de fagos individuales. Algunos fagos han demostrado mejores resultados comparado con el uso de antibióticos, incluyendo la disminución de la concentración bacteriana, el efecto sinérgico al utilizarse con antibioticoterapia o procedimientos quirúrgicos, la eficacia contra la biopelícula, la disminución de biomarcadores inflamatorios, la eficacia en monodosis y la mejoría en la supervivencia al usarlo de forma profiláctica. Es importante mencionar, que aunque la fisiología de los animales sea distinta a la de los humanos, ambos comparten características muy similares lo que indica que la fagoterapia puede ser segura y eficaz ante infecciones bacterianas en humanos.^{8,84}

En las últimas décadas, la evidencia clínica de la seguridad y eficacia de la fagoterapia ha aumentado considerablemente. Por un lado, los reportes de casos anecdóticos detallan excelentes resultados al utilizar la fagoterapia en pacientes individuales, mientras que los ensayos clínicos fase I/II tienen el objetivo de determinar la seguridad y eficacia sobre el uso de fagos como tratamiento alternativo o complementario en infecciones bacterianas.

En los reportes de caso destacan: pacientes de 7 años con fibrosis quística con infección crónica por *P. aeruginosa* y *S. aureus*^{33,47}, paciente de 67 años con adenocarcinoma abdominal con infección por *P. aeruginosa* posterior a una intervención quirúrgica^{39,48}, paciente de 76 años con reemplazo aórtico e infección por *P. aeruginosa*^{14,49}, paciente de 33 años con prostatitis crónica por *S. haemolyticus*, *S. aureus*, *S. epidermidis* y *S. mitis*^{55,56}, paciente de 58 años con urosepsis por *K. pneumoniae* después de un trasplante renal^{57,58}, paciente de 12 años con fibrosis quística e infección por *A. xylosoxidans*⁵⁹ y un paciente de 60 años con trasplante renal bilateral e ITUs a repetición por *K. pneumoniae BLEE pneumoniae BLEE* y *E. faecium*⁶⁸. En los estudios enumerados, los pacientes tenían infecciones bacterianas resistentes y habían recibido múltiples esquemas con antibióticos de amplio espectro con falla de los mismos. Los médicos tratantes optaron por otras alternativas y decidieron utilizar la fagoterapia como última opción. La evolución de los pacientes fue favorable desde las primeras semanas de haber iniciado el tratamiento; además, la administración de fagos por las diferentes vías fue tolerada de forma adecuada y sin evidenciar efectos adversos durante y después del tratamiento. Se lograron cultivos negativos por al menos un año.

Tres series de casos describen el uso de fagos en pacientes con úlceras infectadas por MSSA y MRSA como complicación de diabetes mellitus tipo II,^{7,21,69,70} pacientes que posterior a trasplante pulmonar desarrollaron infección por *P. aeruginosa* y *Burkholderia dolosa* MDR,⁷¹ y pacientes con infecciones por *S. aureus*, *E. faecium*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *E. coli* asociadas a estados de inmunosupresión por trasplante de órganos, infección de injertos, LVAD e infección de heridas operatorias.⁷² En las tres series de casos, los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico de forma prolongada sin resolver la infección y al optar por la terapia con fagos se logró erradicar la infección en la mayoría de éstos, sin evidenciar efectos adversos. La tasa de recurrencia de infecciones fue entre 13-33%. En algunos casos, al combinar fagoterapia con antibioticoterapia, se recuperó la susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos en las que previamente se había identificado resistencia. En las tres series de casos se utilizaron cocteles de fagos.

Se han realizado ensayos clínicos aleatorizados doble ciego únicamente en fases I y II, en los que se evidencia que la administración es segura utilizando dosis altas e intermedias y existe adecuada tolerancia por las diferentes vías de administración, con reducción de la concentración bacteriana en los cultivos control posterior a la administración de la fagoterapia. En algunos casos, existió mejoría clínica comparado con el grupo placebo, sin presentar efectos adversos graves o severos, y los efectos adversos leves desaparecieron al terminar el

tratamiento, sin alteraciones en resultados de exámenes de laboratorio. Los pacientes que recibieron por lo menos una dosis de fagos tuvieron resultados favorables y se consideró efectivo contra la biopelícula. Sin embargo, en algunos ensayos clínicos realizados no se logró comprobar que la eficacia de los fagos fuese mayor a la de los antibióticos, y se identificaron algunos factores determinantes como la baja susceptibilidad de las bacterias a los fagos, la administración de dosis inadecuada y la desactivación de los fagos por el pH ácido estomacal. Existe evidencia que los bacteriófagos son más efectivos contra las bacterias MDR, XDR y PDR.

Con los estudios que se han realizado se ha evidenciado que los fagos son más eficaces cuando se administran en cocteles fágicos y de forma local en el sitio de infección, tal es el caso de enfermedades respiratorias donde la mejor vía de administración es a través de nebulizaciones o por medio de broncoscopía, y en ITUs a través de catéter vesical; los fagos también pueden aplicarse transoperatoriamente y al colocar sistemas VAC. En algunos estudios se evidenció falla renal aguda y hepatotoxicidad debido al uso de antibióticos, indiferentemente si fueron utilizados de forma crónica, mientras que su contraparte es segura ya que los fagos únicamente se replican en las células bacterianas y al resolver la infección éstos son eliminados por sus propiedades de auto-replicación y auto-limitación, sin riesgo de causar daño hepático o renal. Se ha comprobado que la fagoterapia es útil para infecciones bacterianas refractarias a los tratamientos convencionales y además al utilizarla, los pacientes han presentado evoluciones clínicas favorables. Por las distintas vías de administración, ya sea oral, intravenosa, rectal, ótica, nasal, uretral, intravesical, nasogástrica, nebulizada o local, se ha evidenciado que la fagoterapia es segura y con adecuada tolerancia en cada una de ellas. Los efectos adversos experimentados por los pacientes han sido mínimos y no significativos comparado con el uso de antibióticos. En la mayoría de pacientes tratados se logró la negativización de cultivos y la tasa de recurrencia disminuyó considerablemente. En ninguno de los estudios se han reportado muertes secundarias al uso de fagos, sino por causas ajenas a la fagoterapia.

3.2 Monoterapia vs terapia complementaria

Los fagos pueden ser utilizados como monoterapia o terapia complementaria en conjunto con antibióticos. En diversos estudios se ha utilizado como monoterapia para tratamiento de infecciones bacterianas y se ha evidenciado eficacia para reducir las concentraciones bacterianas. Al utilizar los fagos en monoterapia es necesaria la administración de cocteles fágicos para garantizar que el tratamiento sea efectivo al aumentar el espectro de afinidad por el huésped bacteriano. Sin embargo, en la mayoría de casos los fagos en monoterapia no erradican

la infección y únicamente reducen las concentraciones bacterianas con la negativización de los cultivos. Algunos factores son determinantes para lograr la eficacia de la fagoterapia como monoterapia, como la realización de un “phagogram”, un test que mide la susceptibilidad de la bacteria a determinados fagos,³⁶ el uso de cocteles fágicos sobre un fago único, y las características específicas de las bacterias patogénicas en los pacientes a tratar.

La fagoterapia como tratamiento complementario ha evidenciado mejores resultados para el tratamiento de infecciones bacterianas MDR, XDR y PDR. Al utilizar fagos en conjunto con antibióticos se logra un efecto sinérgico entre ambos, descrito como PAS. Este efecto fue descrito por Comeau, et al.³, quienes descubrieron que al utilizar concentraciones subletales de antibióticos se aumentaba la producción bacteriana de fagos líticos. Esto ocurre debido a que con bajas concentraciones de antibióticos se logra inhibir la división celular de las bacterias, pero no causa la muerte de las mismas y permite así la síntesis de componentes fágicos potenciando su ensamblaje y por lo tanto la liberación de un mayor número de fagos para poder combatir la infección. A través de varios estudios se ha podido determinar que algunas bacterias desarrollan resistencia a los fagos y de forma simultánea aumenta la sensibilidad de las bacterias a los antibióticos; a este fenómeno se le conoce como sensibilidad colateral y puede ocurrir en ambas direcciones. Las bacterias desarrollan resistencia a los fagos a través de modificaciones en las proteínas de superficie, impidiendo que los fagos sean capaces de reconocer los receptores y puedan unirse e ingresar a la célula. Estos receptores juegan un rol importante en los mecanismos de resistencia de los antibióticos, por lo que, al sufrir modificaciones para impedir la entrada de los fagos, se aumenta la sensibilidad a los antibióticos. La PAS puede resultar en aumento de la sensibilidad antibiótica y resistencia fágica o aumento de la resistencia antibiótica y sensibilidad fágica, siendo esta una mejor alternativa que utilizar los fagos como monoterapia.^{3,85}

3.3 Otras perspectivas actuales

El concepto de “Una Salud” reconoce la interconexión entre la salud humana, animal y el medio ambiente, integrando la medicina humana, la medicina veterinaria y las ciencias medioambientales. Aunque las bacterias inevitablemente desarrollarán resistencia ante los antibióticos como consecuencia de las mutaciones genéticas y la transferencia horizontal de genes, la resistencia antibiótica se empeora por el uso inadecuado de los antibióticos. Un claro ejemplo, es el uso de antibióticos como promotores de crecimiento en el ganado. Desde su descubrimiento, los fagos han sido utilizados para el control de la proliferación bacteriana en la

industria alimentaria y diferentes entornos ambientales. Por consiguiente, la fagoterapia es importante dentro del marco de *Una Salud* como una estrategia para prevenir el uso excesivo de antibióticos y la diseminación de la resistencia antibiótica a los humanos.²⁹

En la industria alimentaria, los fagos son utilizados en el control de la contaminación alimentaria, especialmente contra las cuatro bacterias contaminantes más comunes: *Salmonella sp.*, *Campylobacter sp.*, *E. coli* y *Listeria sp.* La FDA ha aprobado cuatro cocteles fágicos para uso en la industria alimentaria: ListShield, EcoShield, SalmoFresh y LISTEX.^{19,20} Estos preparados fágicos son clasificados como “generalmente considerados seguros”. Hay evidencia de la efectividad de la estrategia del uso de fagos para mejorar la seguridad alimentaria y reducir la contaminación bacteriana en carnes, vegetales y lácteos. El uso de fagos en la industria alimentaria respalda que la administración oral fágica es segura para los humanos.⁸ El uso de los bacteriófagos es un medio natural, no tóxico, seguro y efectivo para reducir o eliminar la contaminación de alimentos con bacterias patogénicas, eliminando el riesgo y reduciendo significativamente la magnitud y severidad de las enfermedades transmitidas por alimentos.²⁷

Los enzibióticos son enzimas fágicas líticas utilizadas para el tratamiento de infecciones y colonizaciones bacterianas. Múltiples estudios en modelos animales demuestran la efectividad de estos como antibióticos en diferentes órganos y tejidos, incluyendo infecciones en el torrente sanguíneo, pulmón, piel, hueso, intestino y glándulas. Algunas de las bacterias contra las que ha mostrado efectividad el uso de enzibióticos son *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Bacillus anthracis*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *C. difficile*. La evidencia indica que hay potencial de utilizar los enzibióticos en el contexto clínico como agentes antibióticos.⁸⁶

El creciente interés en la fagoterapia y el conocimiento de los médicos para su uso ha conllevado a que existen alrededor del mundo bancos de fagos, los cuales proveen una biblioteca o colección de los fagos disponibles. Estos centros no se encuentran únicamente en países de Europa oriental. Entre los principales se puede mencionar el Centro Félix d’Hérelle de la Universidad de Laval en Quebec, Canadá; el Instituto Leibniz en Braunschweig, Alemania; el Banco de Bacteriófagos de Corea en Yongin, Corea del Sur; la Colección de Bacteriófagos en Virginia, Estados Unidos; la Colección Nacional de Bacteriófagos en Silisbury, Reino Unido; y el Fagenbank en Delft, Países Bajos.²⁹ Estos bancos se dedican a la investigación y caracterización de los fagos que pueden utilizarse en fagoterapia, especialmente en el tratamiento *sur-mesure*. La caracterización fenotípica y genómica es esencial para determinar el mejor candidato para uso terapéutico.¹³

El despliegue bacteriófago es una técnica de laboratorio para el estudio de las interacciones proteína-proteína, proteína-péptido y proteína-DNA, a través del uso de los fagos para conectarse a proteínas determinadas con la información genética que las codifica. Un gen que codifica una proteína de interés se inserta en un gen de la proteína de cubierta del fago, lo que hace que el fago despliegue la proteína en su exterior, conteniendo el gen codificante en el interior. Esta técnica es una herramienta potencial para el desarrollo de agentes terapéuticos, vacunas, diagnóstico y transmisión de genes y fármacos. Recientemente se han desarrollado estudios *in vitro* utilizando el despliegue bacteriófago con el diseño de anticuerpos humanizados y nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer, enfermedades autoinmunes, inflamatorias y metabólicas, y alergias. También se está utilizando como método diagnóstico para determinar antígenos tumorales y nuevas dianas terapéuticas. Un ejemplo claro del éxito del despliegue bacteriófago es el uso de anticuerpos monoclonales (mAb). El adalimumab y el belimumab son mAb utilizados para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, mientras que el raxibacumab es un mAb utilizado para profilaxis y tratamiento del ántrax inhalado.²⁰

Por último, los fagos se han utilizado para transmisión de agentes fotosensibilizantes a determinadas bacterias y así hacerlas susceptibles a inactivación fotodinámica sin perturbar el microbioma. Esta aproximación ha sido útil contra MRSA y *Candida albicans*. Similar a esta técnica, los fagos pueden utilizarse para transmisión de genes para revertir la resistencia antibiótica, secuencias CRISPR/Cas9 para inactivar genes de virulencia, modificar RNAs reguladores para silenciar determinantes de la resistencia antibiótica, y transmitir genes capaces de codificar proteínas que aumenten la susceptibilidad a los antibióticos.³ Esta versatilidad de usos permite que los fagos, más allá de ser utilizados únicamente para fagoterapia, puedan utilizarse con otros objetivos dentro de la práctica clínica.

3.4 Perspectivas futuras

Recientemente, se están explorando nuevas técnicas para ingeniería de fagos. La biotecnología permite la modificación del genoma fágico, siendo la ampliación del espectro uno de los principales objetivos. Como se discutió antes, aunque la especificidad por el huésped es una ventaja de los fagos, también implica que es casi imposible infectar a todas las cepas bacterianas utilizando un único fago. La modificación de los genes que codifican las proteínas de unión al receptor ha sido exitosa para aumentar el espectro de ataque de los fagos. Otra estrategia dentro de la ingeniería de fagos es la agregación de genes que codifican ciertas enzimas contra la biopelícula para mejorar la actividad antibacteriana, como la lactonasa, que

interfiere con el quorum sensing bacteriano, y la dispersina B, una hidrolasa glicosídica que degrada la matriz bacteriana. Una última estrategia es la modificación génica de los fagos lisogénicos, que permite cambiar su ciclo a uno estrictamente lítico a través de la delección del módulo genómico que establece la lisogenia. Aunque la ingeniería de fagos puede mejorar potencialmente sus propiedades antibióticas, los fagos diseñados aun no son aceptados para la fagoterapia.²⁹

Como se mencionó antes, el fagoma es responsable de la diversidad genética observada en el microbioma intestinal, y sugiere que los fagos pueden utilizarse como herramientas para el control de la microbiota y recuperar la diversidad que se ha perdido en algunas enfermedades. Hay evidencia que sugiere que el fagoma responde de manera dinámica a la dieta y es considerado un indicador de buena salud. En algunas enfermedades inflamatorias intestinales, como la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn, hay una significativa reducción de la diversidad y un aumento de la densidad de fagos. Por lo tanto, el fagoma podría considerarse un biomarcador para la enfermedad inflamatoria intestinal. Es probable que los bacteriófagos tengan un papel importante en el mantenimiento de la diversidad de la microbiota del intestino, ya que la evidencia sugiere que un insulto que causa trastorno en el fagoma conllevará a alteraciones en la composición bacteriana intestinal que puede conducir a alteraciones con consecuencias desfavorables para la salud humana.^{30,87} Además, como se discutió antes, los efectos inmunomoduladores de los fagos sugieren que éstos pueden ser utilizados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales.⁴

En el campo de la nanomedicina se están estudiando otros usos de los bacteriófagos. Hay evidencia que los fagos modificados por ingeniería génica pueden funcionar como vehículo para desarrollar vacunas, al incorporar promotores génicos en el genoma fágico.²⁷ Las vacunas de despliegue bacteriófago se basan en usar un virión que lleva el gen que codifica el antígeno que está siendo desplegado, mientras que las vacunas DNA utilizan el virión como vehículo que lleva el DNA con el gen que codifica el antígeno para llevarlo a la célula animal. Ambas vacunas tienen el potencial de generar mayor inmunidad que las vacunas convencionales.²⁵

3.5 Comentarios finales

Por los argumentos anteriormente presentados y la evidencia obtenida de los estudios realizados, se ha demostrado que el uso de fagos como tratamiento para infecciones bacterianas es seguro y ha logrado ser eficaz en la mayoría de casos. Sin embargo, es necesaria la realización

de ensayos clínicos con condiciones estrictas y en diferentes fases para poder confirmar la seguridad, eficacia, efectividad y tolerancia, establecer la dosis ideal e identificar efectos adversos a corto, mediano y largo plazo de la fagoterapia. Los ensayos clínicos en fase I, II y III permitirán crear una base sólida sobre la seguridad y eficacia del tratamiento con fagos. Con un mayor número de ensayos clínicos, se podrá establecer un marco de referencia que especifique las regulaciones para los distintos tipos de fagos que actualmente están descritos. Al tener la suficiente evidencia de seguridad y eficacia de esta terapia, los fagos podrán ser aprobados, comercializados y utilizados globalmente para el tratamiento de infecciones bacterianas y para otras aplicaciones clínicas en el ámbito médico.

Lo anterior expuesto abre espacio para continuar investigando nuevos usos de los bacteriófagos, especialmente considerando que éstos no representan ningún riesgo para la salud humana. La bioingeniería, las ciencias médicas y las ciencias farmacéuticas deben de trabajar en conjunto y unir esfuerzos para desarrollar nuevas estrategias para el uso de los fagos para el tratamiento de enfermedades infecciosas y otras enfermedades. Por el momento, la fagoterapia es una estrategia eficaz para afrontar la creciente resistencia antibiótica y tratar infecciones resistentes que no responden a tratamientos convencionales.

CONCLUSIONES

Para la elaboración de esta monografía de compilación con diseño descriptivo, se realizó una búsqueda de la evidencia más actualizada a través de distintas plataformas virtuales, siguiendo estrictos criterios para la selección de la mejor evidencia disponible. Los DeCS y MeSH seleccionados fueron adecuados para la búsqueda y selección de los artículos científicos que mejor se adaptaban para cumplir con los objetivos de la presente investigación documental. El uso de buscadores virtuales y la consulta de distintos *journals* permitieron compilar evidencia de calidad para la construcción de los capítulos. En su mayoría, las fuentes utilizadas están disponibles en idioma inglés, considerando que la gran mayoría de revistas científicas utilizan este idioma como lenguaje oficial y los artículos más actualizados se encuentran publicados únicamente en este idioma. La poca información disponible del uso de la terapia en el contexto clínico requirió incluir bibliografía antigua, que de igual forma fue sumamente valiosa para enriquecer el contenido y permitir la discusión de múltiples aspectos a considerar. Es así como la metodología empleada permitió construir un estado del arte de la fagoterapia en el contexto del tratamiento de infecciones bacterianas, basado en la evidencia y con rigor científico para respaldar la discusión y responder a los objetivos planteados.

Recientemente, los antibióticos han perdido su efectividad ante las bacterias resistentes, cada vez más comunes. La fagoterapia presenta ciertos beneficios en comparación con los antibióticos convencionales que la convierte en una alternativa estratégica para el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes. Los bacteriófagos son altamente selectivos y específicos por lo que atacan únicamente una bacteria patogénica determinada. A diferencia de los antibióticos, tienen la capacidad de contrarrestar y evadir los mecanismos de resistencia fágica desarrollados por las bacterias. Por sus mecanismos de acción, los fagos alcanzan concentraciones exponenciales en el sitio de infección siempre que exista disponibilidad del huésped. Además, al utilizarlos de manera simultánea con antibióticos, éstos muestran actividad sinérgica lo que amplifica su capacidad bactericida, y también contrarrestan los mecanismos de resistencia antibiótica. Por lo tanto, la fagoterapia es considerada una estrategia prometedora para combatir una de las mayores problemáticas contemporáneas de la salud global.

Los bacteriófagos son las entidades biológicas más ubicuas y abundantes en el planeta, y cumplen funciones importantes en la regulación de la diversidad bacteriana. Según su ciclo de vida, los fagos se clasifican en líticos y lisogénicos, siendo los líticos los de mayor interés clínico debido a su capacidad bactericida. Éstos poseen propiedades que los hacen perfectos candidatos

como agentes terapéuticos contra las infecciones bacterianas. Además de sus propiedades intrínsecas, los fagos cuentan con un arsenal de enzimas que les permiten penetrar y finalmente destruir la membrana, lo que conduce a la muerte de su huésped bacteriano. En condiciones naturales, la coexistencia entre fagos y bacterias conlleva al desarrollo de mecanismos de resistencia fágica de manera casi inevitable; sin embargo, debido a sus propiedades de coevolución con el huésped, los fagos han desarrollado mecanismos para evadir los sistemas antivirales. La innata convivencia de los fagos con los seres humanos sugiere que su interacción no representa un peligro para la salud humana, inclusive éstos forman parte de la microbiota humana y contribuyen a la homeostasis del organismo.

La creciente amenaza de la resistencia antibiótica y aumento de la incidencia de infecciones bacterianas multirresistentes ha despertado el interés en la comunidad científica de la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas. En las últimas décadas, la fagoterapia ha sido considerada una alternativa prometedora para dar respuesta a esta problemática. Se han realizado múltiples estudios con diferentes niveles de evidencia que respaldan el uso de la fagoterapia en el contexto clínico humano. A pesar de los distintos resultados obtenidos, se ha demostrado que la terapia fágica puede ser utilizada como tratamiento alternativo o complementario para combatir infecciones bacterianas multirresistentes. En cuanto a la seguridad, la evidencia sugiere que la fagoterapia en el contexto clínico humano no representa un riesgo a la salud. Con respecto a la eficacia, se ha demostrado que los fagos son capaces de erradicar infecciones bacterianas de diversos focos sin embargo a pesar de los resultados positivos es necesario llevar a cabo ensayos clínicos con diseños rigurosos y en sus diferentes fases que permitan establecer con certeza la efectividad de la fagoterapia.

RECOMENDACIONES

A la comunidad científica y academia, llevar a cabo ensayos clínicos con condiciones rigurosas, cumpliendo con las Buenas Prácticas Clínicas y diseño adecuado, para poder evaluar la seguridad, eficacia y efectos de la fagoterapia. Asimismo, explorar otros abordajes en los que puedan utilizarse los fagos en la práctica clínica como estrategia terapéutica. Socializar los resultados con la comunidad médica mundial, para que estos conocimientos estén disponibles para todos.

Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, fortalecer las estrategias de regulación sobre la distribución, comercialización y venta de los antibióticos, considerando que el uso inadecuado de los antibióticos conduce al desarrollo de resistencia antibiótica extrahospitalaria y sus devastadoras consecuencias para la salud humana. Fortalecer las campañas de promoción de la salud, específicamente en el uso racional de antibióticos únicamente cuando la situación clínica lo amerite y bajo indicación estricta de un profesional médico.

A la Facultad de Ciencias Médicas y la Dirección General de Investigación de la Universidad de San Carlos de Guatemala, involucrarse en la investigación de temas actuales de interés sobre problemáticas relevantes que afectan tanto a la salud global como a la salud local. Promover la investigación e incentivar a los profesionales de la salud a involucrarse en la búsqueda de soluciones innovadoras ante problemas urgentes, como las infecciones bacterianas resistentes y nuevas terapias alternativas.

A los médicos tratantes, utilizar los antibióticos de manera racional y con moderación únicamente en aquellos contextos clínicos donde estén estrictamente indicados. Al momento de establecer terapias antibióticas empíricas, procurar desescalar el tratamiento en la brevedad posible basado en los resultados de antibiogramas. Educar a los pacientes en el uso consciente e indicado de los antibióticos, así como evitar la automedicación de éstos y otros fármacos. Todo esto con el fin de disminuir el desarrollo de resistencia antibiótica y superbacterias.

A los médicos en formación y futuros profesionales de la salud, nunca perder la curiosidad de aprender e investigar, especialmente en aquellas situaciones que atentan con la salud de los pacientes. Mantenerse constantemente actualizados en los avances médicos científicos para brindar la mejor atención posible. Considerar nuevas aproximaciones y abordajes terapéuticos a problemas convencionales, siempre basados en evidencia y respaldados por la ciencia.

REFERENCIAS

1. Brives C, Pourraz J. Phage therapy as a potential solution in the fight against AMR: obstacles and possible futures. *Palgrave Commun* [en línea]. 2020 Mayo [citado 7 Ago 2021]; 6 (1): 1-11. doi: 10.1057/s41599-020-0478-4
2. Chan BK, Abedon ST, Loc-Carrillo C. Phage cocktails and the future of phage therapy. *Future Microbiol* [en línea]. 2013 Mayo [citado 7 Ago 2021]; 8 (6): 769–783. doi: 10.2217/fmb.13.47
3. Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. Phage therapy in the postantibiotic era. *Clin Microbiol Rev* [en línea]. 2019 Ene [citado 8 Mayo 2020]; 32 (2): 1–20. doi: 10.1128/CMR.00066-18
4. Sabino J, Hirten RP, Colombel JF. Review article: bacteriophages in gastroenterology from biology to clinical applications. *Aliment Pharmacol Ther* [en línea]. 2020 Ene [citado 23 Jul 2021]; 51 (1): 53–63. doi: 10.1111/apt.15557
5. Kortright KE, Chan BK, Koff JL, Turner PE. Phage therapy: a renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria. *Cell Host and Microbe* [en línea]. 2019 Feb [citado 7 Ago 2021]; 25 (2): 219-232. doi: 10.1016/j.chom.2019.01.014
6. Bronfenbrenner J, Sulkin SE. Bacteriophage therapy: effect of bacteriophage on cutaneous staphylococcus lesions in rabbits. *J Infect Dis* [en línea]. 1939 Jul [citado 7 Ago 2021]; 65 (1): 53–57. doi: 10.1093/infdis/65.1.53
7. Guo Z, Lin H, Ji X, Yan G, Lei L, Han W, et al. Therapeutic applications of lytic phages in human medicine. *Microb Pathog* [en línea]. 2020 Feb [citado 22 Jul 2021]; 142: 1-7. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104048
8. Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage therapy: an alternative to antibiotics in the age of multidrug resistance. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* [en línea]. 2017 Ago [citado 15 Jul 2021]; 8 (3): 368-378. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i3.162

9. Vanegas JM, Jiménez JN. Resistencia antimicrobiana en el siglo xxi: ¿hacia una era postantibiótica?. *Rev Fac Nac Salud Pública* [en línea]. 2020 Feb [citado 8 Mayo 2020]; 38 (1): 1-6. doi: 10.17533/udea.rfnsp.v38n1e337759
10. Peruana AM, Ciro C, Mendoza JG, Vargas CM, González FM. La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio. *Acta Med Peru* [en línea]. 2019 Abr [citado 8 Mayo 2020]; 36 (2): 145-151. doi: 10.35663/amp.2019.362.816
11. Ledingham K, Hinchliffe S, Jackson M, Thomas F, Tomson G. Antibiotic resistance: using a cultural contexts of health approach to address a global health challenge. *WHO Reg Off Eur* [en línea]. 2019 Nov [citado 8 Mayo 2020]; 29 (2):1–39. Disponible en: <https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/antibiotic-resistance-using-a-cultural-contexts-of-health-approach-to-address-a-global-health-challenge-2019>
12. Hesse S, Adhya S. Phage therapy in the twenty-first century: facing the decline of the antibiotic era; is it finally time for the age of the phage?. *Annu Rev Microbiol* [en línea]. 2019 Jun [citado 8 Mayo 2020]; 73: 155–174. doi: 10.1146/annurev-micro-090817-062535.
13. Nikolich MP, Filippov AA. Bacteriophage therapy: developments and directions. *Antibiotics* [en línea]. 2020 Mar [citado 8 Mayo 2020]; 9 (3):1–13. doi: 10.3390/antibiotics9030135
14. Kakasis A, Panitsa G. Bacteriophage therapy as an alternative treatment for human infections a comprehensive review. *Int J Antimicrob Agents* [en línea]. 2019 Ene [citado 8 Mayo 2020]; 53 (1): 16–21. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.004
15. White HE, Orlova EV. Bacteriophages: their structural organisation and function. En: Savva R, editor. *Bacteriophages biology and applications* [en línea]. Reino Unido: InTechOpen; 2020 [citado 10 Jul 2021]; p. 1-21. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/66740>
16. Ackermann HW. Bacteriophage observations and evolution. *Res Microbiol* [en línea]. 2003 Mayo [citado 10 Jul 2021]; 154 (4): 245–251. doi: 10.1016/S0923-2508(03)00067-6

17. Ackermann HW. Phage classification and characterization. En: Clokie M, Kropinski AM, editores. Bacteriophages: Methods and Protocols [en línea]. Reino Unido: Human Press; 2009 vol 501 [citado 10 Jul 2021]; 127–140. doi: 10.1007/978-1-60327-164-6_13
18. Orlova EV. Bacteriophages and their structural organisation. En: Kurtböke I, editor. Bacteriophages [en línea]. Reino Unido: InTechOpen; 2012 [citado 10 Jul 2021]; p. 3-30. doi: 10.5772/1065
19. Thung TY, Lee E, Premarathne JMKJK, Nurzafirah M, Kuan CH, Elexson N, et al. Bacteriophages and their applications. Food Res [en línea]. 2018 Oct [citado 10 Jul 2021]; 2 (5): 404–414. doi: 10.26656/fr.2017.2(5).082
20. Jamal M, Bukhari S, Andleeb S, Ali M, Raza S, Nawaz MA, et al. Bacteriophages: an overview of the control strategies against multiple bacterial infections in different fields. J Basic Microbiol [en línea]. 2018 Nov [citado 10 Jul 2021]; 59 (2): 123–133. doi: 10.1002/jobm.201800412
21. Caflisch KM, Patel R. Implications of bacteriophage and bacteriophage component based therapies for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol [en línea]. 2018 Ago [citado 12 Jul 2021]; 57 (8): 1-10. doi: 10.1128/JCM.00229-19
22. Adesanya O, Oduselu T, Akin-Ajani O, Adewumi OM, Ademowo OG. An exegesis of bacteriophage therapy: an emerging player in the fight against antimicrobial resistance. AIMS Microbiol [en línea]. 2020 Jul [citado 12 Jul 2021]; 6 (3): 204-230. doi: 10.3934/microbiol.2020014
23. Monteiro R, Pires DP, Costa AR, Azeredo J. Phage therapy: going temperate?. Trends in Microbiol [en línea]. 2019 Abr [citado 12 Jul 2021]; 27 (4): 368-378. doi: 10.1016/j.tim.2018.10.008.
24. Morrisette T, Kebriaei R, Lev KL, Morales S, Rybak MJ. Bacteriophage therapeutics: a primer for clinicians on phage-antibiotic combinations. Pharmacotherapy [en línea]. 2019 Dic [citado 12 Jul 2021]; 40 (2): 153-168. doi: 10.1002/phar.2358

25. Domingo Calap P, Delgado Martínez J. Bacteriophages: Protagonists of a post antibiotic era. *Antibiotics* [en línea]. 2018 Jul [citado 12 Jul 2021]; 7 (3): 2-16. doi: 10.3390/antibiotics7030066
26. Schmelcher M, Donovan DM, Loessner MJ. Bacteriophage endolysins as novel antimicrobials. *Future Microbiol* [en línea]. 2012 Oct [citado 15 Jul 2021]; 7 (10): 1147–1171. doi: 10.2217/fmb.12.97
27. Chhibber S, Kumari S. Application of therapeutic phages in medicine. En: Kurtböke I, editor. *Bacteriophages* [en línea]. Reino Unido: InTechOpen; 2012 [citado 15 Jul 2021]; p. 139-159. DOI: 10.5772/1065
28. Topka Bielecka G, Dydecka A, Necel A, Bloch S, Nejman Faleńczyk B, Węgrzyn G, et al. Bacteriophage derived depolymerases against bacterial biofilm. *Antibiotics* [en línea]. 2021 Feb [citado 15 Jul 2021]; 10 (2):1-21. doi: 10.3390/antibiotics10020175
29. Pires DP, Costa AR, Pinto G, Meneses L, Azeredo J. Current challenges and future opportunities of phage therapy. *FEMS Microbiol Rev* [en línea]. 2020 Nov [citado 15 Jul 2021]; 44 (6): 684–700. doi:10.1093/femsre/fuaa017
30. Mills S, Ross RP, Hill C. Bacteriocins and bacteriophage; a narrow minded approach to food and gut microbiology. *FEMS Microbiology Rev* [en línea]. 2017 Ago [citado 15 Jul 2021]; 41 (4): 129–153. doi:10.1093/femsre/fux022
31. Labrie SJ, Samson JE, Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat Rev Microbiol* [en línea]. 2010 Mar [citado 16 Jul 2021]; 8 (5): 317-327. doi: 10.1038/nrmicro2315
32. Miedzybrodzki R, Borysowski J, Weber-Dabrowska B, Fortuna W, Letkiewicz S, Szufnarowski K, et al. Clinical aspects of phage therapy. En: Łobocka M, Szybalski W, editores. *Advances in virus research* [en línea]. Cambridge: Academic Press; 2012 [citado 16 Jul 2021]; p. 73-121. doi: 10.5772/1065

33. Trend S, Fonceca AM, Ditcham WG, Kicic A, Arest CF. The potential of phage therapy in cystic fibrosis: essential human bacterial phage interactions and delivery considerations for use in pseudomonas aeruginosa infected airways. *J Cyst Fibros* [en línea]. 2017 Nov [citado 16 Jul 2021]; 16 (6): 663-670. doi: 10.1016/j.jcf.2017.06.012
34. Aminov R, Caplin J, Chanishvili N, Coffey A, Cooper I, De Vos D, et al. Application of bacteriophages. *Microbiol Aust* [en línea]. 2017 Abr [citado 16 Jul 2021]; 38 (2): 63-66. doi: 10.1071/ma17029
35. Chanishvili N, Aminov R. Bacteriophage therapy: coping with the growing antibiotic resistance problem. *Microbiol Aust* [en línea]. 2019 Mar [citado 16 Jul 2021]; 40 (1): 5–7. doi: 10.1071/MA19011
36. Álvarez A, Fernández L, Gutiérrez D, Iglesias B, Rodríguez A, García P. Methicillin resistant staphylococcus aureus in hospitals: latest trends and treatments based on bacteriophages. *J Clin Microbiol* [en línea]. 2019 Nov [citado 16 Jul 2021]; 57 (12): 1–8. doi: 10.1128/JCM.01006-19
37. Langerhans RB. Coevolution. En: Fath B, editor. *Encyclopedia of Ecology* [en línea]. 2 ed. Knoxville, TN: Elsevier; 2008 [citado 16 Jul 2021]; p. 659–663. doi: 10.1016/B978-008045405-4.00777-1
38. Yang Y, Shen W, Zhong Q, Chen Q, He X, Baker JL, et al. Development of a bacteriophage cocktail to constrain the emergence of phage resistant pseudomonas aeruginosa . *Front Microbiol* [en línea]. 2020 Mar [citado 16 Jul 2021]; 4: 1-11. doi: 10.3389/fmicb.2020.00327
39. Caflisch KM, Suh GA, Patel R. Biological challenges of phage therapy and proposed solutions: a literature review . *Expert Rev Anti Infect Ther* [en línea]. 2020 Mar [citado 16 Jul 2021]; 17 (12): 1011–41. doi: 10.3389/fmicb.2020.00327
40. Rostøl JT, Marraffini L. Phighting Phages: how bacteria resist their parasites. *Cell host and microbe* [en línea]. 2019 Feb [citado 16 Jul 2021]; 25 (2): 184-194. doi: 10.1016/j.chom.2019.01.009

41. Shabbir MAB, Hao H, Shabbir MZ, Wu Q. Bacteria vs bacteriophages : parallel evolution of immune arsenals. *Front Microbiol* [en línea]. Ago 2016 [citado 17 Jul 2021]; 7: 1–8. doi: 10.3389/fmicb.2016.01292
42. Manohar P, Tamhankar AJ, Leptihn S, Ramesh N. Pharmacological and immunological aspects of phage therapy. *Infect Microbes Dis* [en línea]. 2019 Dic [citado 17 Jul 2021]; 1 (2): 34–42. doi: 10.1097/im9.0000000000000013
43. Sohail HA, Coffey A, Debrowska K, Meyer IM, Middelboe M, Sohail M, et al. Bacteriophages: emerging applications in medicine, food, and biotechnology. *Phage Ther Appl Res* [en línea]. 2020 Jun [citado 17 Jul 2021]; 1 (2): 75–82. doi: 10.1089/phage.2020.29004.has
44. Hodyra-stefaniak K. Natural and induced antibodies against phages in humans: induction kinetics and immunogenicity. *Phage Ther Appl Res* [en línea]. 2020 Jun [citado 17 Jul 2021]; 1 (2): 91–99. doi: 10.1089/phage.2020.0004
45. Jault P, Leclerc T, Jennes S, Pirnay JP, Que YA, Resch G, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* [en línea]. 2019 Ene [citado 17 Jul 2021]; 19 (1): 35–45. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30482-1
46. Kutter E, De Vos D, Gvasalia G, Alavidze Z, Gogokhia L, Kuhl S, et al. Phage therapy in clinical practice: treatment of human infections. *Curr Pharm Biotechnol* [en línea]. 2010 Mar [citado 18 Jul 2021]; 11 (1): 69–86. doi: 10.2174/138920110790725401
47. Kvachadze L, Balarjishvili N, Meskhi T, Tevdoradze E, Skhirtladze N, Pataridze T, et al. Evaluation of lytic activity of staphylococcal bacteriophage Sb-1 against freshly isolated. *Microb Biotechnol* [en línea]. 2011 Abr [citado 18 Jul 2021]; 4 (5): 643–650. doi: 10.1111/j.1751-7915.2011.00259.x

48. Khawaldeh A, Morales S, Dillon B, Alavidze Z, Ginn AN, Thomas L, et al. Case report bacteriophage therapy for refractory pseudomonas aeruginosa urinary tract infection. *J Med Microbiol* [en línea]. 2011 Jul [citado 18 Jul 2021]; 60 (11): 1697–1700. doi: 10.1099/jmm.0.029744-0
49. Chan BK, Turner PE, Kim S, Mojibian HR, Elefteriades JA, Narayan D. Phage treatment of an aortic graft infected with pseudomonas aeruginosa. *Evol Med Public Heal* [en línea]. 2018 Mar [citado 18 Jul 2021]; 2018 (1): 60–66. doi: 10.1093/emph/eoy005
50. Aslam S, Lampley E, Wooten D, Karris M, Benson C, Strathdee S, et al. Lessons learned from the first 10 consecutive cases of intravenous bacteriophage therapy to treat multidrug resistant bacterial infections at a single center in the United States. *Open Forum Infect Dis* [en línea]. 2020 Ago [citado 18 Jul 2021]; 7 (9): 1–9. doi: 10.1093/ofid/ofaa389
51. Ev P, Hetzer R, Use KT. Case report: novel bacteriophage therapy for treatment of left ventricular assist device infection. *J Heart Lung Transplant* [en línea]. 2017 Ene [citado 18 Jul 2021]; 38 (4): 475–476. doi: 10.1016/j.healun.2019.01.001
52. Fadlallah A, Chelala E, Legeais JM. Corneal infection therapy with topical bacteriophage administration. *Open J Ophthalmol* [en línea]. 2015 Nov [citado 18 Jul 2021]; 9: 167-168. Doi: 10.2174/1874364101509010167
53. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, Hernandez Morales A, Lancaster J, Lessor L, et al. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant acinetobacter baumannii infection. *Antimicrob Agents Chemother* [en línea]. 2017 Sept [citado 18 Jul 2021]; 61 (10): 1-14. doi: 10.1128/AAC.00954-17
54. Jennes S, Merabishvili M, Soentjens P, Pang KW, Rose T, Keersebilck E, et al. Use of bacteriophages in the treatment of colistin only sensitive pseudomonas aeruginosa septicaemia in a patient with acute kidney injury a case report. *Crit Care* [en línea]. 2017 Jun [citado 19 Jul 2021]; 21 (1):1-3. doi: 10.1186/s13054-017-1709-y

55. Johri AV, Johri P, Hoyle N, Pipia L, Nadareishvili L. Case report: chronic bacterial prostatitis treated with phage therapy after multiple failed antibiotic treatments. *Front Pharmacol* [en línea]. 2021 Jun [citado 19 Jul 2021]; 12:1–8. doi: 10.3389/fphar.2021.692614
56. Letkiewicz S, Miedzybrodzki R, Kłak M, Jończyk E, Weber-Dabrowska B, Górski A. The perspectives of the application of phage therapy in chronic bacterial prostatitis. *FEMS Immunol Med Microbiol* [en línea]. 2010 Nov [citado 19 Jul 2021]; 60 (2): 99–112. doi: 10.1111/j.1574-695X.2010.00723.x
57. Kuipers S, Ruth MM, Mientjes M, De Sévaux RGL, Van Ingen J. A Dutch case report of successful treatment of chronic relapsing urinary tract infection with bacteriophages in a renal transplant patient. *Antimicrob Agents Chemother* [en línea]. 2020 Dic [citado 20 Jul 2021]; 64 (1):1–5. doi:10.1128/AAC.01281-19
58. Aslam S, Schooley RT. What's old is new again: bacteriophage therapy in the 21st century. *Antimicrob Agents Chemother* [en línea]. 2019 Dic [citado 20 Jul 2021]; 64 (1):1–3. doi: 10.1128/AAC.01987-19
59. Lebeaux D, Merabishvili M, Caudron E, Lannoy D, Van Simaey L, Duyvejonck H, et al. A case of phage therapy against pandrug resistant achromobacter xylosoxidans in a 12 year old lung transplanted cystic fibrosis patient. *Viruses* [en línea]. 2021 Ene [citado 20 Jul 2021]; 13 (1): 1-10. doi: 10.3390/v13010060
60. Perpoint T, Chateau J, Guillaume L, Lyon HC De, Bernard C, International C, et al. Innovations for the treatment of a complex bone and joint infection due to XDR pseudomonas aeruginosa including local application of a selected cocktail of bacteriophages. *J Antimicrob Chemother* [en línea]. 2018 Jul [citado 20 Jul 2021]; 73 (10): 2901–2903. doi: 10.1093/jac/dky263
61. Senhaji Kacha A, Esteban J, Garcia Quintanilla M. Considerations for phage therapy against mycobacterium abscessus. *Front Microbiol* [en línea]. 2021 Ene [citado 20 Jul 2021]; 11: 2-6. doi: 10.3389/fmicb.2020.609017

62. Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garlena RA, Russell DA, Ford K, Harris K, et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug resistant mycobacterium abscessus. *Nat Med* [en línea]. 2019 Mayo [citado 20 Jul 2021]; 25 (5): 730–733. doi: 10.1038/s41591-019-0437-z
63. Nir-Paz R, Gelman D, Khouri A, Sisson BM, Fackler J, Alkalay-Oren S, et al. Successful treatment of antibiotic resistant polymicrobial bone infection with bacteriophages and antibiotics combination. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2019 Nov [citado 21 Jul 2021]; 69 (11): 2015–2018. doi:10.1093/cid/ciz222/5380636
64. Law N, Logan C, Yung G, Furr CLL, Lehman SM, Morales S, et al. Successful adjunctive use of bacteriophage therapy for treatment of multidrug resistant pseudomonas aeruginosa infection in a cystic fibrosis patient. *Infection* [en línea]. 2019 Ago [citado 21 Jul 2021]; 47 (4): 665–668. doi: 10.1007/s15010-019-01319-0
65. Tkhilashvili T, Winkler T, Müller M, Perka C, Trampuz A. Bacteriophages as adjuvant to antibiotics for the treatment of periprosthetic joint infection caused by multidrug resistant pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob Agents Chemother* [en línea]. 2020 Dic [citado 21 Jul 2021]; 64 (1): 1-5. doi: 10.1128/AAC.00924-19
66. Mulzer J, Trampuz A, Trampuz A, Potapov E V, Potapov EV. Treatment of chronic left ventricular assist device infection with local application of bacteriophages. *Eur J Cardiothoracic Surg* [en línea]. 2020 Mayo [citado 21 Jul 2021]; 57 (5): 1003–1004. doi. 10.1093/ejcts/ezz295
67. Tkhilashvili T, Merabishvili M, Pirnay JP, Starck C, Potapov E, Falk V, et al. Successful case of adjunctive intravenous bacteriophage therapy to treat left ventricular assist device infection. *J Infect* [en línea]. 2021 Mayo [citado 21 Jul 2021]; 21: 10-12. doi: 10.1016/j.jinf.2021.05.027
68. Rostkowska OM, Międzybrodzki R, Miszevska Szyszkowska D, Durlík M. Treatment of recurrent urinary tract infections in a 60 year old kidney transplant recipient: the use of phage therapy. *Transpl Infect Dis* [en línea]. 2021 Feb [citado 22 Jul 2021]; 23 (1): 1–5. doi: 10.1111/tid.13391

69. Morozova VV, Vlassov VV, Tikunova NV. Applications of bacteriophages in the treatment of localized infections in humans. *Front Microbiol* [en línea]. 2018 Ago [citado 22 Jul 2021]; 9: 1-8. doi: 10.3389/fmicb.2018.01696
70. Petrovic Fabijan A, Khalid A, Maddocks S, Ho J, Gilbey T, Sandaradura I, et al. Phage therapy for severe bacterial infections: a narrative review. *Med J Aust* [en línea]. 2020 Abr [citado 22 Jul 2021]; 212 (6): 279–285. doi: 10.5694/mja2.50355
71. Aslam S, Courtwright AM, Koval C, Lehman SM, Morales S, Furr CLL, et al. Early clinical experience of bacteriophage therapy in 3 lung transplant recipients. *Am J Transplant* [en línea]. 2019 Sept [citado 23 Jul 2021]; 19 (9): 2631–2639. doi: 10.1111/ajt.15503.
72. Rubalskii E, Ruemke S, Salmoukas C, Boyle EC, Warnecke G, Tudorache I, et al. Bacteriophage therapy for critical infections related to cardiothoracic surgery. *Antibiotics* [en línea]. 2020 Mayo [citado 23 Jul 2021]; 9 (5): 1-12. doi: 10.3390/antibiotics9050232
73. Bruttin A, Brüssow H. Human volunteers receiving escherichia coli phage T4 orally: a safety test of phage therapy. *Antimicrob Agents Chemother* [en línea]. 2005 Jul [citado 23 Jul 2021]; 49 (7): 2874–2878. doi: 10.1128/AAC.49.7.2874-2878.2005
74. Wright A, Hawkins CH, Änggård EE, Harper DR. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic resistant pseudomonas aeruginosa: a preliminary report of efficacy. *Clin Otolaryngol* [en línea]. 2009 Ago [citado 24 Jul 2021]; 34 (4): 349–357. doi 10.1111/j.1749-4486.2009.01973.x
75. Furfaro LL, Payne MS, Chang BJ. Bacteriophage therapy: clinical trials and regulatory hurdles. *Front Cell Infect* [en línea]. 2018 Oct [citado 24 Jul 2021]; 8 (376): 1-7. doi: 10.3389/fcimb.2018.00376
76. Rhoads DD, Wolcott RD, Kuskowski MA, Wolcott BM, Ward LS, Sulakvelidze A. Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial. *J Wound Care* [en línea]. 2009 Jun [citado 24 Jul 2021]; 18 (6): 237–243. doi: 10.12968/jowc.2009.18.6.42801.

77. Sarker SA, McCallin S, Barretto C, Berger B, Pittet AC, Sultana S, et al. Oral T4-like phage cocktail application to healthy adult volunteers from Bangladesh. *Virology* [en línea]. 2012 Dic [citado 25 Jul 2021]; 434 (2): 222–232. doi: 10.1016/j.virol.2012.09.002.
78. Ooi ML, Drilling AJ, Morales S, Fong S, Moraitis S, Maclas-Valle L, et al. Safety and tolerability of bacteriophage therapy for chronic rhinosinusitis due to staphylococcus aureus. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* [en línea]. 2019 Ago [citado 25 Jul 2021]; 145 (8): 723–729. doi: 10.1001/jamaoto.2019.1191.
79. Sarker SA, Sultana S, Reuteler G, Moine D, Descombes P, Charton F, et al. Oral phage therapy of acute bacterial diarrhea with two coliphage preparations: a randomized trial in children from bangladesh. *EbioMedicine* [en línea]. 2016 Ene [citado 25 Jul 2021]; 4: 124–37. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.12.023
80. Leitner L, Ujmajuridze A, Chanishvili N, Goderdzishvili M, Chkonia I, Rigvava S, et al. Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomised, placebo-controlled, double blind clinical trial. *Lancet Infect Dis* [en línea]. 2021 Mar [citado 26 Jul 2021]; 21 (3): 427–436. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30330-3
81. Gindin M, Febvre HP, Rao S, Wallace TC, Tiffany L, Gindin M, et al. Bacteriophage for gastrointestinal health (phage) study : evaluating the safety and tolerability of supplemental bacteriophage consumption bacteriophage for gastrointestinal health (phage) study : evaluating the safety and tolerability of supplemental. *J Am Coll Nutr* [en línea]. 2019 Ene [citado 28 Jul 2021]; 38 (1): 68–75. doi: 10.1080/07315724.2018.1483783
82. Pirnay JP, Verbeken G, Ceysens PJ, Huys I, De Vos D, Ameloot C, et al. The magistral phage. *Viruses* [en línea]. 2018 Feb [citado 2 Ago 2021]; 10 (2): 1-7. doi: 10.3390/v10020064
83. Górski A, Międzybrodzki R, Węgrzyn G, Jończyk-Matysiak E, Borysowski J, Weber Dąbrowska B. Phage therapy: current status and perspectives. *Med Res Rev* [en línea]. 2020 Ene [citado 2 Ago 2021]; 40 (1): 459-463. doi: 10.1002/med.21593

84. Melo LDR, Oliveira H, Pires DP, Dabrowska K, Azeredo J. Phage therapy efficacy: a review of the last 10 years of preclinical studies. *Crit Rev Microbiol* [en línea]. 2020 Feb [citado 2 Ago 2021]; 46 (1): 78–99. doi: 10.1080/1040841X.2020.1729695
85. Bodier-Montagutelli E, Morello E, L'Hostis G, Guillon A, Dalloneau E, Respaud R, et al. Inhaled phage therapy: a promising and challenging approach to treat bacterial respiratory infections. *Expert Opin Drug Deliv* [en línea]. 2017 Ago [citado 3 Ago 2021]; 14 (8): 959–972. doi: 10.1080/17425247.2017.1252329
86. Schmelcher M, Loessner MJ. Bacteriophage endolysins extending their application to tissues and the bloodstream. *Curr Opin Biotechnol* [en línea]. 2021 Abr [citado 4 Ago 2021]; 68: 51–59. doi: 10.1016/j.copbio.2020.09.012
87. Rasmussen TS, Koefoed AK, Jakobsen RR, Deng L, Castro-Mejia JL, Brunse A, et al. Bacteriophage mediated manipulation of the gut microbiome promises and presents limitations. *FEMS Microbiol Rev* [en línea]. 2020 Jul [citado 4 Ago 2021]; 44(4): 507–521. doi: 10.1093/femsre/fuaa020

APÉNDICES

Apéndice A: Términos de búsqueda de evidencia

Descriptor de Ciencias de la Salud (DeCS)	Medical Subject Headings (MeSH)	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
“bacteriófagos”, “fagos”, “terapia fágica” y “terapia bacteriofágica”. “bacteriophages,	“phages”, “phage therapy” y “bacteriophage therapy”. Se utilizaron operadores lógicos «and» y «or»	“resistencia antibiótica” “infecciones bacterianas resistentes” “era post-antibiótica” “aplicación terapéutica” “cocteles fágicos” “efectividad” “seguridad” “tolerancia” “superbacterias” “fagos líticos” “fagos lisogénicos” “aplicación clínica” “endolisinas”	“and” “or”

Fuente: Elaboración propia.

Apéndice B: Matriz de artículos utilizado según nivel de evidencia y tipo de estudio

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Término utilizado	Números de artículos
	Todos los artículos	No filtrados	87
1A	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados	“revisión sistemática” “systematic review” [DeCs]	0
1B	Ensayos clínicos controlados	“ensayo clínico” “clinical trial” [DeCs]	9
2A	Revisión sistemática de estudios de cohorte	“estudios de cohorte” “cohort studies” [DeCs]	0
2B	Estudios individuales de cohortes de baja calidad	“estudios de cohorte” “cohort studies” [DeCs]	0
3A	Revisión sistemática de casos y controles	“estudio de casos y controles” “case-control studies” [DeCs]	0
3B	Estudio individual de casos y controles	“estudio de casos y controles” “case-control studies” [DeCs]	0
4	Series de casos y estudios de casos	“informes de casos” “case reports” [DeCs]	21

Fuente: Elaboración propia.

Siglarío

Abi	Sistemas de infección abortiva
ATP	Adenosín trifosfato
BLEE	Betalactamasa de espectro extendido
BVS	Biblioteca Virtual de Salud
Cas	Proteína asociada a CRISPR
CBD	Dominio de unión a la pared celular
CDC	Centros de Control de Enfermedades
CFU	Unidad formadora de colonias
CPSs	Polisacáridos capsulares
CRISPR	Sistema de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente
crRNA	Ácido ribonucleico del CRISPR
DeCS	Descriptores en Ciencias de la Salud
dsDNA	Ácido desoxirribonucleico de cadena doble
dsRNA	Ácido ribonucleico de cadena doble
DTPs	Proteínas distales
EAD	Dominio enzimático agudo
eIND	Nuevo fármaco en investigación de emergencia
EPS	Sustancia polimérica extracelular
EPSs	Exopolisacáridos
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos
FIO2	Fracción inspiratoria de oxígeno
GMPs	Buenas Prácticas de Manufactura
ICTV	Comité Internacional de la Taxonomía de Virus
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
ITU	Infección de tracto urinario
LPSs	Lipopolisacáridos
LVAD	Dispositivo de asistencia ventricular izquierdo
mAb	Anticuerpos monoclonales
MCP	Proteína capsular mayor
MDR	Multirresistente
MeSH	Encabezados de Temas Médicos (Medical Subject Headings)

MRSA	<i>S. aureus</i> meticilino resistente
MSSA	<i>S. aureus</i> sensible a meticilina
NF-kB	Factor nuclear kappa B
OMS	Organización Mundial de la Salud
OMVs	Vesículas de membrana externa
pAgos	Argonautas procariotas
PAS	Sinergia fago-antibiótico
PCR	Proteína C reactiva
PDR	Panresistente
PICIs	Islas cromosómicas inducidas por fagos
PP	Complejo portal
R-M	Sistema de restricción-modificación
SaPIs	Islas de patogenicidad de <i>S. aureus</i>
SIE	Sistemas de exclusión a la superinfección
SPs	Proteínas de andamio
SRO	Sales de rehidratación oral
ssDNA	Ácido desoxirribonucleico de cadena simple
ssRNA	Ácido ribonucleico de cadena simple
TA	Toxina antitoxina
TPM	Proteína de cinta métrica
TPs	Proteínas de cola
TrP	Proteínas de terminación
VAC	Sistema de cierre asistido por vacío
Vals	Lisinas asociadas a viriones
VAPGHs	Peptidoglucano-hidrolasas asociadas a viriones
VISA	<i>S. aureus</i> con sensibilidad intermedia a vancomicina
VRSA	<i>S. aureus</i> con resistencia a vancomicina
XDR	Extremadamente resistente

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1: Morfología de los bacteriófagos según la clasificación de Ackermann.....	3
Figura 1.2: Ciclo lítico y lisogénico de los bacteriófagos.....	5
Figura 1.3: Estructura de los fagos con cola.....	6
Figura 1.4: Proceso de ensamble de los fagos con cola.....	7
Figura 1.5: Enzimas fágicas en el ciclo lítico.	11
Figura 1.6: Acciones sinérgicas de los fagos.....	15

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1: Clasificación de Ackermann para los bacteriófagos.....	2
Apéndice A: Términos de búsqueda de evidencia.....	60
Apéndice B: Matriz de artículos utilizado según nivel de evidencia y tipo de estudio.....	60



**Coordinación de Trabajos de
Graduación COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas USAC**



Registro y control de revisiones del trabajo de graduación

Código: 03320MAMMP

Modalidad: monografía

Título preliminar del trabajo de graduación:

Fagoterapia para el tratamiento de infecciones bacterianas

Nombre del profesor de COTRAG que revisa el trabajo:

Lic. Óscar Machuca

Instrucciones: En esta hoja debe quedar constancia del acompañamiento que realizan el asesor y revisor del trabajo de graduación. Las casillas se pueden usar para colocar la firma y sello del cada uno de los profesionales, o bien para describir que la aprobación del documento que se entrega en la fecha de revisión se refiere a la imagen de un correo electrónico o WhatsApp. En caso de usar imágenes, estas deben mostrar claramente la fecha del envío de la aprobación y el nombre del asesor o revisor. Las imágenes deben ser colocadas en hojas anexas.

	Nombre	Tel. móvil	Correo electrónico
Asesor	Dra. Rosa Elena Solís	5999-55558	roselenasolis@gmail.com
Revisor	Dr. Esteban Salatino	5510-4650	stb.salatino@gmail.com

Fecha de revisión	Constancia de revisión		
	Asesor	Revisor	Co asesor
15/03/2021	18/03/2021		
18/07/2021	18/07/2021		
02/08/2021	03/08/2021		
05/08/2021		16/08/2021	
29/08/2021	30/08/2021		



**Coordinación de Trabajos de
Graduación COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas USAC**



----- Forwarded message -----
De: **roselena solis** <roselenasolis@gmail.com>
Date: jue., 18 mar. 2021 14:25
Subject: prólogo
To: Danny Sierra <dannysierra97@gmail.com>

Hola Dany, Un millón de disculpas por enviarte hasta hoy el prólogo estuve ocupadísima con la unidad de Inmuno el Doctor Samayoa me dejó encargada de esto en especial del primer examen parcial, que fue estresante mucha responsabilidad, y en especial en línea. Gracias a Dios todo salió bien y necesitaba sentarme a leer para escribir el prólogo ahora lo envío no hice correcciones a lo que me enviaste esta bien, adjunto el prólogo mis disculpas también a Sofy esperando que estén muy bien y que los hayan vacunado. quedo a su disposición, ahora voy a tener un poco de más tiempo



Responder Reenviar



roselena solis <roselenasolis@gmail.com>
para Danny, mí, asalatino1845 ▾ dom, 18 jul 18:40 ☆ ↶ ⋮
RECIBIDO, GRACIAS!
Yo había hecho el prólogo lo recibieron lo envíe hace unos meses revisaré el trabajo y les hago saber saludos

Danny Sierra <dannysierra97@gmail.com>
para roselena, mí ▾ lun, 19 jul 9:35 ☆ ↶ ⋮
Buenos días doctora.
Muchas gracias. Sí, tenemos el prólogo, el cual incluiremos en la primera revisión. Gracias por su apoyo.
Saludos

roselena solis <roselenasolis@gmail.com>
para Danny, mí ▾ lun, 19 jul 9:42 ☆ ↶ ⋮
DE ACUERDO.



roselena solis <roselenasolis@gmail.com>
para Danny, asalatino1845, mí ▾ mar, 3 ago 17:42 ☆ ↶ ⋮
RECIBIDO, GRACIAS. Lo lei apasionante el tema de verdad increíble que los rusos lleven 100 años luz a los países occidentales en este tema pienso que es el futuro ya que van a ser de mucha utilidad en la terapia a muchas enfermedades en especial en la resistencia bacteriana que es una gran preocupación, gracias por ser su revisora al igual que ustedes ha sido un gran aprendizaje. Una excelente revisión saludos

El lun, 2 ago 2021 a las 8:01, Danny Sierra <dannysierra97@gmail.com> escribió:
Buenas días doctores.

Esperamos que este correo los encuentre bien. El motivo del presente es presentarles los primeros dos capítulos en su edición preliminar, para su revisión. Estos no han sido enviados a COTRAG para su aprobación, ya que actualmente nos encontramos construyendo el capítulo de análisis, y será enviado a COTRAG cuando tengamos los tres capítulos.

Quedamos al pendiente de sus comentarios. Gracias,

Saludos,
Daniel y Sofía



Coordinación de Trabajos de Graduación COTRAG Facultad de Ciencias Médicas USAC



Adrián Esteban Salatino Díaz <asalatino1845@medicina.usac.edu.gt>
para Danny, mi

📧 lun, 16 ago 12:40 ☆ ↩ ⋮

Hola, equipo

Los felicito por tan excelente trabajo. La revisión está excelente y me parece muy bien la forma en que analizan la información. Les coloqué algunas recomendaciones de formato, sin embargo, es importante cumplir con las indicaciones que tenga COTRAG respecto a ello. Desconozco, en este momento, si solicitan utilizar sangría al inicio de cada párrafo, generalmente se mantiene una sangría para todo el párrafo en función del nivel de numeral o literal que se use.

En el segundo capítulo, es importante que los párrafos sean más cortos. Recuerden que, si bien una búsqueda extensa de datos es útil, una de las competencias a evaluar en estos trabajos es la capacidad de análisis y síntesis de la información, por lo que sería excelente que se condense un poco más.

Por lo demás, miro el trabajo muy bien. Recuerden que los aspectos teóricos competen a su asesora, motivo por el cual dejo a ella la verificación de esta parte.

Quedo pendiente si tienen alguna duda.

—
Esteban Salatino, MD, MPH, MBA
Profesor titular
Área Curricular de Investigación
Jefe de Control Académico
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala

El contenido de este correo electrónico y/o sus anexos son de carácter confidencial y para uso exclusivo de la persona natural o jurídica a quien se dirige. Si usted no es el destinatario de esta transmisión electrónica, por favor, reenvíelo de inmediato al emisor y elimine el correo y sus anexos. Cualquier uso, reproducción, distribución, copia, o cualquier otra acción respecto del mismo deberá realizarse previa autorización de la Facultad de Ciencias Médicas -USAC-. Este correo

[COTRAG] Primera revisión de la versión final. ➤ Recibidos x



Danny Sierra <dannysierra97@gmail.com>
para Esteban, asalatino1845, roselenas, Sofia

📧 dom, 29 ago 20:16 (hace 10 días) ☆ ↩ ⋮

Buenas noches doctores,

Esperamos que se encuentren bien. Por este medio hacemos envío de la versión final que incluye, además de los capítulos, todos los requisitos que COTRAG solicita. Estamos aún a la espera de respuesta del Lic. Machuca, nuestro asesor de COTRAG, quien de igual forma ya tiene esta versión.

Agradecemos nuevamente por todo su apoyo para realizar este trabajo. Quedamos a la espera de sus comentarios.

Saludos, y éxitos en sus labores.
Daniel y Sofia



roselenas
para mí

📧 30 ago 2021 21:04 (hace 9 días) ☆ ↩ ⋮

Hola buenas noches leí el informe está muy bien estructurado no tengo modificaciones buenas noches me dicen si tengo que firmar algo por favor



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Biblioteca y Centro de documentación
"Dr. Julio de León Méndez"



Constancia de aprobación de referencias bibliográficas

Fecha de entrega: 06/09/2021	Grado a obtener: Médico y Cirujano (Grado)
Título del trabajo de graduación: Fagoterapia para el tratamiento de infecciones bacterianas	
Bibliotecario que reviso las referencias: Olga Marina Morales	
Asesor: Rosa Elena Solís Aguilar	

Autores del trabajo de graduación en la(s) siguiente(s) pagina(s).

ADMINISTRACIÓN DE BIBLIOTECA

NOTA: Esta es una constancia de que se le revisaron y aprobaron las referencias bibliográficas del trabajo de graduación mencionado.



Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:

<http://bibliomed.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=e2da0&id=665&od=80e7c>



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Biblioteca y Centro de documentación
"Dr. Julio de León Méndez"



Autor(es)

#	DPI	Registro Estudiantil	Nombre
1	3000791250101	201500333	Daniel Andrés Sierra García
2	3000879340101	201500334	Sofía Alejandra Pellecer Ramírez



Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:

<http://bibliomed.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=e2da0&id=665&od=80e7c>