



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

USO DE FAGOS EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR BACTERIAS MULTIRRESISTENTES

**Use of phages in the treatment of infections
caused by multidrug-resistant bacteria**

Autora

MARIA ISABEL CAMBERO JIMÉNEZ

Directoras

CRISTINA SERAL GARCÍA

ESTEFANIA CRESPO YUSTE

GRADO EN MEDICINA

FACULTAD DE MEDICINA

2025

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT.....	1
PALABRAS CLAVE	2
1.-INTRODUCCIÓN	2
2.- OBJETIVOS	3
3.-MARCO TEÓRICO.....	3
3.1.- BACTERIOFAGOS: ESTRUCTURA.....	3
3.2.- MECANISMO DE ACCIÓN.....	5
3.2.1.- MECANISMO ESPECÍFICO.....	5
3.2.2.- FAGOS LÍTICOS VS LISOGÉNICOS	6
3.3- HISTORIA DE LA TERAPIA CON FAGOS.....	8
3.4- FUNDAMENTOS TERAPÉUTICOS: SELECCIÓN, CARACTERIZACIÓN Y EVIDENCIAS.....	9
3.4.1.- SELECCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS FAGOS.....	9
3.4.2.- TIPOS DE APLICACIÓN: MONOFAGOTERAPIA VS CÓCTELES	11
4.-METODOLOGÍA.....	15
5.-RESULTADOS	17
5.1.- RELEVANCIA CLÍNICA DE LA FAGOTERAPIA.....	17
5.2.- SEGURIDAD Y EFICACIA.....	23
5.3.- DESAFÍOS Y LIMITACIONES	24
5.4.- SINERGIA ENTRE FAGOS Y ANTIBIÓTICOS.....	27
5.5.- PERSPECTIVAS FUTURAS	28
6.- DISCUSIÓN.....	30
7.- CONCLUSIÓN	33
8.- BIBLIOGRAFÍA	34

RESUMEN

La creciente amenaza de las infecciones causadas por bacterias multirresistentes (MDR) representa un importante desafío sanitario a nivel mundial. El abuso y uso inadecuado de antibióticos ha contribuido al desarrollo de cepas bacterianas resistentes, reduciendo la eficacia de los tratamientos convencionales y aumentando la mortalidad, la morbilidad y los costes sanitarios. Ante esta situación, la terapia con fagos (fagoterapia) emerge como una alternativa terapéutica prometedora. Los bacteriófagos son virus que infectan selectivamente a bacterias, eliminándolas mediante ciclos líticos. Su alta especificidad, capacidad para penetrar biopelículas y su escaso impacto sobre la microbiota comensal son algunas de sus principales ventajas frente a los antibióticos.

Este trabajo revisa los fundamentos biológicos de los fagos, su mecanismo de acción, la historia de su uso terapéutico, así como la selección, caracterización y diseño de tratamientos personalizados. Se abordan además los desafíos actuales como la aparición de resistencias a fagos, la inmunogenicidad y la necesidad de marcos regulatorios adecuados. Finalmente, se explora el potencial sinérgico de la fagoterapia combinada con antibióticos y sus aplicaciones futuras en enfermedades no infecciosas como el cáncer o el Alzheimer, especialmente mediante herramientas de inteligencia artificial que permiten avanzar hacia una fagoterapia personalizada.

ABSTRACT

The growing threat of infections caused by multidrug-resistant bacteria (MDR) represents a significant health challenge worldwide. The abuse and inappropriate use of antibiotics have contributed to the development of resistant bacterial strains, reducing the effectiveness of conventional treatments and increasing mortality, morbidity, and healthcare costs. In light of this situation, phage therapy emerges as a promising therapeutic alternative. Bacteriophages are viruses that selectively infect bacteria, eliminating them through lytic cycles. Their high specificity, ability to penetrate biofilms, and minimal impact on commensal microbiota are some of their main advantages over antibiotics.

This paper reviews the biological foundations of phages, their mechanism of action, the history of their therapeutic use, as well as the selection, characterization, and design of personalized treatments. It also addresses current challenges such as the emergence of

phage resistance, immunogenicity, and the need for appropriate regulatory frameworks. Finally, it explores the synergistic potential of phage therapy combined with antibiotics and its future applications in non-infectious diseases such as cancer or Alzheimer's, especially through artificial intelligence tools that enable the advancement towards personalized phage therapy.

PALABRAS CLAVE

Las palabras clave utilizadas en este trabajo son las siguientes: Antibiotic resistance, bacteriophage, phage resistance, bacteriophage therapy, multidrug-resistant bacteria, infections.

1.-INTRODUCCIÓN

Las **bacterias resistentes a múltiples fármacos** (MDR, por sus siglas en inglés multi-drug resistant bacteria) representan una crisis sanitaria global impulsada por el uso excesivo e inadecuado de antibióticos en la medicina y la agricultura. Se consideran uno de los mayores problemas de salud pública en la actualidad, ya que dificultan el tratamiento de infecciones comunes, incrementan la mortalidad y aumentan los costos sanitarios (1,2).

Las infecciones causadas por bacterias MDR protagonizan una de las amenazas más importantes para la salud pública a nivel mundial, con consecuencias devastadoras tanto en términos de mortalidad como de sobrecarga para los sistemas sanitarios (3). Además, la resistencia a los antibióticos conlleva un notable impacto económico, derivado del aumento de la duración de las hospitalizaciones, la frecuencia de consultas ambulatorias, y el uso de tratamientos con fármacos de última línea generalmente más costosos (1).

Los antibióticos presentan limitaciones importantes: su espectro de acción suele ser amplio, lo que afecta negativamente a la microbiota, inducen con facilidad la aparición de resistencias y, en casos de patógenos multirresistentes, su producción y administración pueden ser complejas y costosas. Ante esta situación, es fundamental avanzar en el desarrollo de alternativas terapéuticas más eficaces, seguras, específicas (4,5).

Una de las estrategias terapéuticas más prometedoras frente a este escenario es **la fagoterapia**, que se basa en el uso de bacteriófagos (fagos), virus que infectan exclusivamente bacterias (6). Esta aproximación, con más de un siglo de historia, ha resurgido como una posible solución frente al aumento de resistencias a los

antibióticos tradicionales.

El presente trabajo se basa en el estudio de la fagoterapia como una alternativa terapéutica frente a las infecciones causadas por bacterias resistentes a antibióticos. La elección de este enfoque se fundamenta en la necesidad urgente de identificar soluciones eficaces ante el avance de la resistencia antimicrobiana.

2.- OBJETIVOS

1. Examinar la evidencia disponible sobre la seguridad, eficacia y potencial de la terapia con fagos en el tratamiento de infecciones bacterianas multirresistentes.
2. Identificar los principales desafíos y limitaciones actuales de la terapia con fagos, así como sus perspectivas futuras.
3. Explorar el uso combinado de fagoterapia y antibióticos para evaluar su posible efecto sinérgico en el tratamiento de infecciones resistentes.

3.-MARCO TEÓRICO

3.1-. BACTERIOFAGOS: ESTRUCTURA

Los fagos son virus que infectan específicamente a las bacterias, actuando como agentes antibacterianos naturales. Son los organismos más abundantes del planeta, se estima que existen más de 10^{31} partículas fágicas y un tamaño que varía entre los 20-200 nm, siendo visibles sólo con microscopio electrónico (7).

A diferencia de otros virus, los bacteriófagos presentan una especificidad única: sólo infectan bacterias. Como todo virus, no son capaces de replicarse por sí mismos, por lo que requieren de la maquinaria celular de su hospedador para producir nuevas copias. En general, la relación entre fago y bacteria es parasitaria, ya que el bacteriofago se aprovecha de la bacteria para reproducirse; sin embargo, algunos fagos establecen una relación más estable integrándose en el genoma bacteriano, lo que puede conferir ventajas adaptativas a la célula hospedadora (8).

Los fagos están compuestos por una cápside proteica que encapsula su material genético, el cual puede ser ADN o ARN. Aunque existen múltiples morfologías, el 96% de los fagos pertenecen al **orden Caudovirales**, caracterizado por una cabeza icosaédrica y una cola. Este orden se subdivide en tres familias, representadas en la **Figura 1** (9):

- *Myoviridae* (24'5%), con cola contráctil larga.
- *Siphoviridae* (61%), con cola larga no contráctil.
- *Podoviridae* (14%), con cola corta no contráctil.

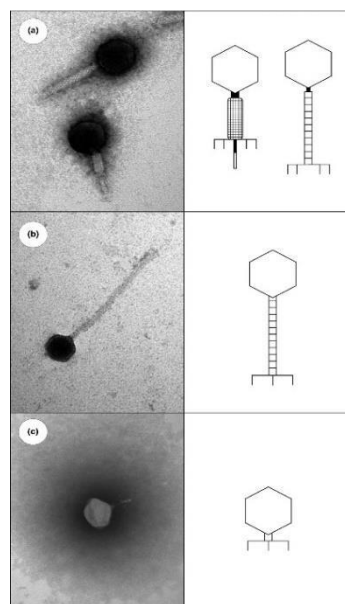


FIGURA 1: FAGOS CAUDOVIRALES: (A) MYOVIRIDAE, (B) SIPHOVIRIDAE, (C) PODOVIRIDAE (9).

La estructura típica de un fago de este grupo se divide en tres partes principales, como se observa en la **Figura 2** (9):

- **Cabeza o cápside:** Estructura proteica de forma icosaédrica que alberga en su interior el material genético del virus, usualmente ADN de doble cadena, aunque también puede ser ARN, y en forma monocatenaria o bicatenaria. El tamaño de la cabeza varía en función de la longitud del genoma y, en algunos casos, puede estar rodeado por una capa lipídica (10).
- **Cola:** Estructura tubular compuesta por proteínas de características diferentes según la familia, siendo únicas para cada grupo de fagos. Su función es inyectar el material genético en la célula bacteriana (7).
- **Placa basal:** Estructura proteica con forma hexagonal, ubicada al final de la cola, donde se insertan las fibras que reconocen receptores específicos en la superficie bacteriana y permite la adsorción del fago (11).

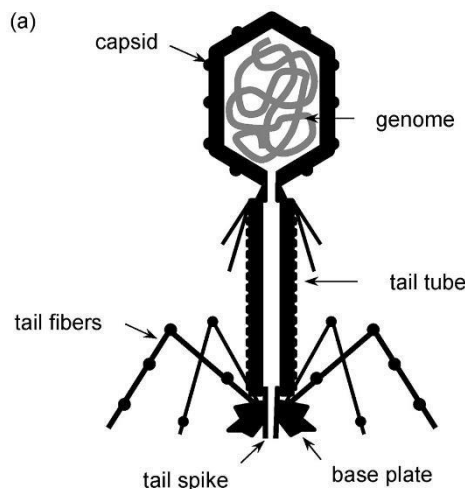


FIGURA 2: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE UN BACTERIOFAGO (9).

El Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) clasifica los fagos en función de diversas características, como su morfología, las propiedades fisicoquímicas del virión, el tipo de ácido nucleico que contienen y la información genómica disponible. La

diversidad en la naturaleza del material genético es uno de los criterios más relevantes para su clasificación, junto con la morfología. La **Figura 3** muestra ejemplos de distintas familias de fagos agrupadas según su tipo de material genético (12).

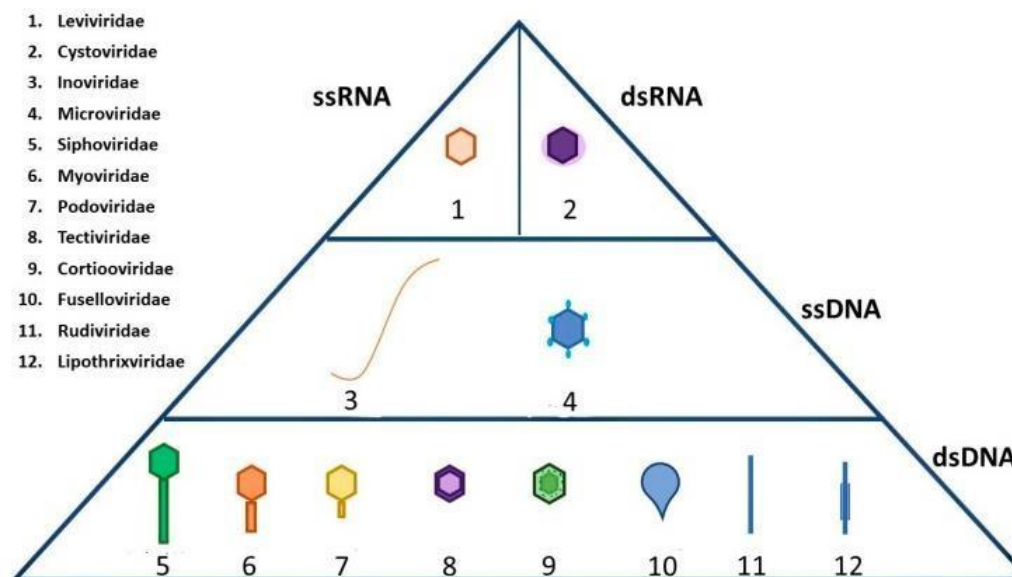


FIGURA 3: EJEMPLOS DE FAMILIAS DE FAGOS AGRUPADAS SEGÚN SU MATERIAL GENÉTICO. (12)

3.2.- MECANISMO DE ACCIÓN

3.2.1.- MECANISMO ESPECÍFICO

El mecanismo específico de los fagos, especialmente en el ámbito de la terapia fágica, se basa en su capacidad para infectar y destruir de manera selectiva las células bacterianas. Sin embargo, no todos los fagos siguen el mismo ciclo de replicación. Algunos utilizan el **ciclo lítico**, en el que se multiplican dentro de la bacteria y la destruyen al liberar nuevas partículas virales. Otros, en cambio, adoptan un **ciclo lisogénico**, en el que integran su genoma en el ADN bacteriano y se replican junto con la célula sin causarle daño inmediato (5).

En el ámbito clínico, la fagoterapia se basa fundamentalmente en el uso de fagos líticos, debido a su capacidad para eliminar de forma rápida y eficaz a las bacterias patógenas. Este ciclo consta de varias fases:

- **Adsorción (unión a la célula bacteriana):** El fago se une a la superficie de la bacteria mediante **proteínas de unión a receptores (RBPs)** ubicadas en su cola o en otras estructuras virales (4). Los receptores bacterianos que reconocen los fagos son variados e incluyen **lipopolisacáridos (LPS)**, **ácidos teicoicos**,

proteínas de membrana externa, flagelos o componentes de bombas de eflujo (13). Esta unión es altamente específica y determina el **rango de hospedador del fago**, que suele limitarse a ciertas especies o incluso cepas bacterianas (5).

- **Inyección del material genético:** Tras la unión, el fago inyecta su **material genético (ADN o ARN)** a través de la pared celular y la membrana plasmática de la bacteria hasta el citoplasma (7). Algunos fagos, como los pertenecientes a la familia Myoviridae, utilizan colas contráctiles para perforar la pared bacteriana e inyectar el genoma. Otros fagos sin cola emplean otros mecanismos para introducir su genoma (14).
- **Replicación y síntesis de proteínas virales:** Una vez dentro de la célula, el genoma del fago asume el control de la maquinaria biosintética de la bacteria. Ésta se reorienta para **replicar el ADN o ARN viral y sintetizar las proteínas necesarias para formar nuevas partículas virales** (14).
- **Ensamblaje:** Las copias del genoma viral y las proteínas de la cápside y la cola se **ensamblan espontáneamente** para dar lugar a nuevos viriones maduros (5).
- **Lisis celular:** Finalmente, **la célula bacteriana se rompe y libera los nuevos fagos** al medio. Este proceso está mediado por **enzimas líticas codificadas por el fago**, como las **endolisinas** que degradan el peptidoglicano de la pared celular bacteriana, y las **holinas** que crean poros en la membrana interna bacteriana para permitir el acceso de las endolisinas (2,4). La **ruptura de la pared celular** desestabiliza la célula y provoca su lisis debido a la presión osmótica, lo que permite que **los nuevos fagos** infecten a otras células bacterianas susceptibles y repitan el ciclo (5).

3.2.2.- FAGOS LÍTICOS VS LISOGÉNICOS

Los bacteriófagos pueden seguir distintos ciclos de vida tras infectar una bacteria. Los dos principales son el **ciclo lítico** y el **ciclo lisogénico**, cada uno con implicaciones relevantes en el contexto de la fagoterapia:

- **Fagos líticos:** También conocidos como fagos virulentos, provocan la **lisis de la célula bacteriana que infectan**. Tras la unión a la superficie bacteriana, inyectan su material genético, lo replican empleando la maquinaria celular de la bacteria, ensamblan nuevas partículas virales y, finalmente, inducen la lisis celular, liberando nuevos viriones que pueden infectar otras células. En medios de cultivo

bacterianos, los fagos líticos suelen formar **placas claras**, reflejo de la destrucción completa de las bacterias en esas zonas (4,5,13).

Debido a su capacidad bactericida, los fagos estrictamente líticos son los preferidos para la fagoterapia (5). No obstante, si la dosis inicial administrada no es suficiente para alcanzar las bacterias presentes, es fundamental que el fago se replique eficientemente durante el ciclo lítico para aumentar su concentración y eliminar la infección. Por el contrario, una replicación deficiente del fago puede comprometer la eficacia terapéutica (15).

- **Fagos lisogénicos:** También llamados fagos temperados, tras infectar la bacteria, **el material genético del fago se integra de manera estable en el genoma del hospedador**, generalmente en su cromosoma, aunque también puede permanecer como un plásmido independiente. En este estado, denominado **profago**, los genes responsables del ciclo lítico permanecen inactivos, permitiendo que **la bacteria siga dividiéndose y transmitiendo el material genético viral a su descendencia**. Esta relación puede modificar la fisiología de la bacteria, afectando a su virulencia, metabolismo o sensibilidad a otros fagos. Solo en ciertas condiciones, como estrés ambiental o daño en el ADN, el profago puede activarse, separarse del genoma bacteriano e iniciar el ciclo lítico. En medios de cultivo bacterianos, los fagos lisogénicos suelen formar **placas turbias**, ya que muchas bacterias sobreviven a la infección (5,13).

La capacidad de establecer lisogenia representa **una limitación importante para el uso terapéutico** de estos fagos. Las bacterias hospedadoras pueden sobrevivir a la infección y adquirir nuevas propiedades a través del profago, lo que va en contra del objetivo terapéutico de eliminar las bacterias patógenas (13). Además, los fagos temperados actúan como **vectores de transferencia horizontal de genes (HGT)**, pudiendo incorporar genes que confieren resistencia a los antibióticos o aumentar la virulencia bacteriana (14,16).

A pesar de estas desventajas, en casos donde no se dispone de fagos líticos efectivos para una determinada infección, **algunos fagos temperados pueden ser modificados genéticamente** para eliminar los genes responsables de la lisogenia y mejorar su perfil lítico. Además, la ingeniería genética puede ser utilizada para introducir elementos que sensibilicen a las bacterias a los antibióticos o que expresen toxinas específicas (2,17).

En la **Figura 4** se representan esquemáticamente los ciclos lítico y lisogénico de los bacteriófagos, diferenciando las fases que caracterizan a cada uno de ellos y permitiendo visualizar sus principales mecanismos de acción (18).

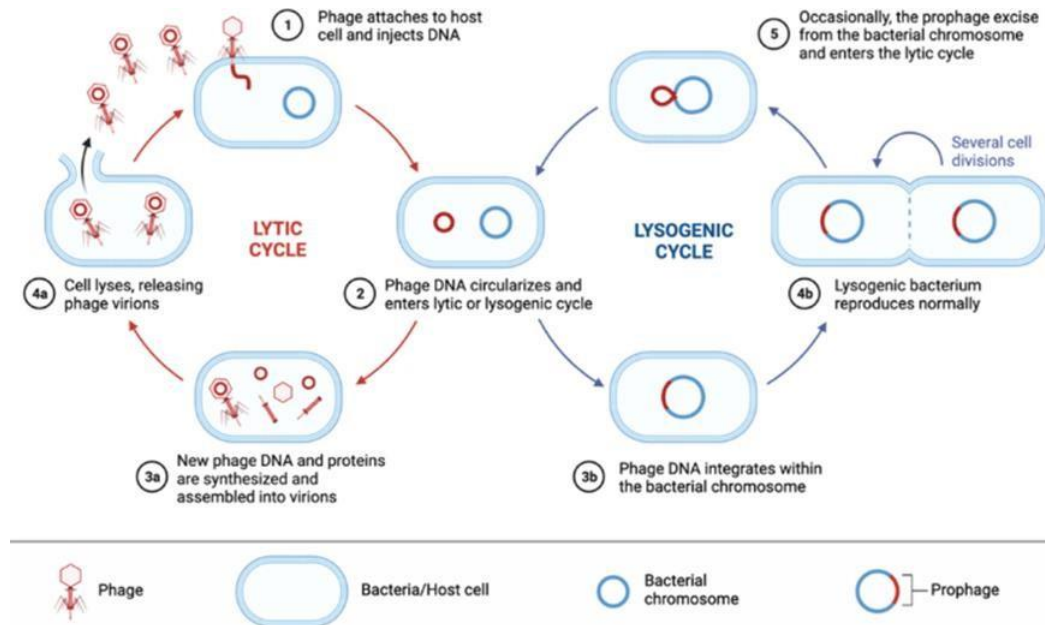


FIGURA 4: Ciclo lítico VS Ciclo lisogénico (18).

3.3- HISTORIA DE LA TERAPIA CON FAGOS

Los bacteriófagos se han estudiado como herramienta terapéutica desde hace más de un siglo, especialmente en el contexto de infecciones bacterianas resistentes a antibióticos (7).

En 1915, Frederick Twort fue el primero en describir la zona característica de lisis bacteriana en cultivos, aunque no llegó a identificar su causa exacta. Dos años más tarde Félix D'Hérelle atribuyó este fenómeno a un virus que atacaba específicamente a bacterias e introdujo el término *bacteriófago* (del griego: "devorador de bacterias") (3,16).

D'Herelle fue también pionero en proponer el uso terapéutico de los fagos y, en 1919, llevó a cabo la primera aplicación clínica exitosa en el Hôpital des Enfants-Malades de París, tratando a 4 niños con disentería causada por *Shigella dysenteriae*. A pesar de que algunos de sus ensayos mostraron resultados positivos, sus investigaciones fueron criticadas por la falta de rigor metodológico y controles adecuados, lo que generó desconfianza en la comunidad científica. No obstante, D'Hérelle siguió impulsando la terapia con fagos en el tratamiento de enfermedades como la disentería, el cólera y la

peste bubónica a principios del siglo XX, estableciendo varios centros especializados y plantas de producción comercial de fagos tanto en Europa como en la India (16).

Junto con d'Herelle, varios empresarios intentaron comercializar la producción de fagos en Brasil y Estados Unidos para tratar infecciones por *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *E. coli* y otros patógenos. Sin embargo, los resultados fueron inconsistentes, en gran parte debido a una comprensión limitada de la biología de los fagos y a la falta de estandarización en la producción (16).

La llegada de la penicilina en 1928 y el inicio de la llamada “edad de oro de los antibióticos” en la década de 1940, desplazaron el interés por la terapia fágica en Occidente. Como consecuencia, muchos preparados de fagos desaparecieron del mercado (7,19). No obstante, en países del bloque soviético, especialmente en Georgia, Rusia y Polonia, la fagoterapia nunca fue abandonada y continuó utilizándose y desarrollándose, sobre todo en el Instituto Eliava de Tiflis (17).

En las últimas décadas, el aumento global de la resistencia bacteriana a los antibióticos y la escasez de nuevos antimicrobianos han reavivado el interés por la fagoterapia como alternativa viable (4). Esta resistencia puede surgir por mutaciones espontáneas o por transferencia horizontal de genes, mecanismos que permiten a las bacterias adquirir nuevas capacidades defensivas frente a antibióticos (3).

Gracias a los avances en biología molecular, genómica y biotecnología, se ha logrado una mejor comprensión de la diversidad genética de los fagos y sus interacciones con las bacterias. Esto ha permitido desarrollar cócteles de fagos adaptados a cepas específicas, abriendo nuevas posibilidades terapéuticas. No obstante, en la mayoría de los países, la fagoterapia sigue considerándose un enfoque experimental y carece aún de una regulación uniforme que permita su uso clínico rutinario (4).

3.4-FUNDAMENTOS TERAPÉUTICOS: SELECCIÓN, CARACTERIZACIÓN Y EVIDENCIAS.

3.4.1.- SELECCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS FAGOS

El proceso de selección de un bacteriófago para convertirse en un agente terapéutico consta de varias fases y presenta cierta complejidad. El primer paso consiste en identificar fagos efectivos contra la bacteria causante de la infección. Para ello, se puede buscar en

entornos donde habite el hospedador bacteriano, como aguas residuales, suelos contaminados o directamente de muestras de pacientes infectados (20).

Una vez recogidas las muestras, se realiza un proceso de enriquecimiento con el objetivo de aumentar la concentración de fagos, ya que suelen encontrarse en niveles bajos. Esto se consigue incubando los fagos con su hospedador bacteriano, utilizando la técnica de agar blando, que favorece su replicación. La elección de la cepa bacteriana no depende únicamente de su compatibilidad con el fago, sino también de la facilidad con la que puede cultivarse (20).

Tras la incubación, la presencia de fagos se identifica por la aparición de lisis en las placas de cultivo. A partir de estas zonas, los fagos se aíslan y purifican mediante centrifugación o filtración para eliminar restos bacterianos. Posteriormente, se procede a su caracterización genómica y fenotípica (15,20).

Para que un bacteriófago sea considerado apto como agente terapéutico debe cumplir los siguientes requisitos:

- Ser **exclusivamente lítico**, para evitar la integración del genoma viral en la bacteria (lisogenia) lo que podría promover resistencia o transferencia horizontal de genes virulentos (17,20).
- Tener capacidad **virulenta comprobada** y provocar la lisis de la bacteria objetivo (20).
- **No inducir transducción**, es decir, no transferir material genético entre bacteria (17).
- Tener un **rango de hospedador adecuado**: ya sea amplio, para cubrir varias cepas, o estrecho en casos donde se busca evitar dañar la microbiota normal (17,20,21).
- Debe tener **características genómicas seguras**. Esto implica la ausencia de genes de virulencia o resistencia y con el genoma completamente secuenciado (17,21).
- Ser **poco inmunogénico**, es decir, con bajo riesgo de provocar una respuesta inmunitaria adversa en el paciente (17).

Otros aspectos importantes son su capacidad de atravesar y degradar biopelículas, la estabilidad del fago en condiciones fisiológicas, la compatibilidad con antibióticos y el tipo de receptores bacterianos que utiliza para entrar en el hospedador (21).

3.4.2.- TIPOS DE APLICACIÓN: MONOFAGOTERAPIA VS CÓCTELES

Según el número de fagos utilizados, se distinguen dos estrategias principales: la **monofagoterapia** y los **cócteles de fagos**.

La **monofagoterapia** emplea **un único bacteriofago** específico contra una cepa bacteriana patógena en particular. Este enfoque se basa en la alta especificidad del fago, lo que requiere conocer bien la etiología del patógeno y asegurar la compatibilidad entre el fago y la cepa a tratar (4,7). Si bien este método reduce el riesgo de afectar la microbiota, también puede verse limitado por la aparición de resistencias frente a ese único fago (21).

Un ejemplo de monofagoterapia es el caso de un paciente con **infección crónica en un injerto aórtico por *Pseudomona aeruginosa*** multirresistente. Se utilizó el **fago OMKO1**, que además de eliminar la bacteria, sensibilizó sus bombas de eflujo, aumentando su susceptibilidad a ceftazidima y ciprofloxacino. El tratamiento combinado con ceftazidima resolvió la infección sin signos de recurrencia (2,13).

Otro ejemplo es el de una mujer de 65 años con **queratitis bacteriana por *Staphylococcus aureus***. Fue tratada con el fago **SATA-8505**, administrado por vía tópica (en gotas para los ojos y aerosol nasal) y por vía intravenosa. Se observó resolución clínica completa sin necesidad de antibióticos (20).

Los **cócteles de fagos** son combinaciones de **dos o más bacteriofagos que actúan de manera complementaria**. Se emplean para **ampliar el espectro terapéutico** frente a bacteriana diversa o cepas resistentes y para **disminuir la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia** al tratamiento (2,21,22).

Existen dos tipos principales de cócteles:

- **Cócteles fijos:** Son combinaciones predefinidas de fagos diseñadas para tratar una única especie bacteriana patógena o varios patógenos a la vez. Su objetivo es crear un antibacteriano listo para usar, útil en tratamiento y profilaxis. Sus principales desafíos son asegurar un amplio espectro lítico y mantener su eficacia ante la posible resistencia bacteriana (21).
- **Cócteles modificables:** Parten de la base de los cócteles fijos, pero permiten la adición o reemplazo de fagos para ampliar su rango de acción y combatir clones

bacterianos emergentes. Este enfoque facilita terapias actualizables frente a la resistencia bacteriana y los cambios epidemiológicos. En la actualidad, se buscan nuevas vías regulatorias que permitan modificar cócteles aprobados para adaptarse a la evolución bacteriana y la resistencia a los fagos (21).

Las principales ventajas de los cócteles son su mayor potencia y su menor propensión a generar resistencia. No obstante, su preparación requiere verificar la compatibilidad entre fagos y evitar la competencia por los mismos receptores (7,21).

Un ejemplo del uso de cóctel de fagos es el caso de un **paciente de 15 años con fibrosis quística y una infección diseminada por *Mycobacterium abscessus* resistente tras un trasplante pulmonar**. Además, presentaba múltiples comorbilidades asociadas a la FQ, como insuficiencia pancreática, diabetes dependiente de insulina, osteoporosis, enfermedad hepática relacionada con la FQ y retraso en el crecimiento. Antes del trasplante, el paciente había estado crónicamente infectado con *Pseudomonas aeruginosa* y *M. abscessus* subespecie *massiliense*, recibiendo tratamiento durante 8 años. Tras el trasplante, el paciente experimentó efectos secundarios graves debido a los antibióticos intravenosos, lo que llevó a su interrupción (23).

Debido a los efectos adversos de los antibióticos y el empeoramiento de su condición, incluyendo lesiones cutáneas, hepáticas y óseas, se optó por un tratamiento experimental con un **cóctel de fagos modificados** (Muddy, BPsΔ33HTH-HRM10 y ZoeJΔ45) (23).

El cóctel se administró de manera **intravenosa** cada 12 horas durante al menos 32 semanas, con una dosis inicial tópica en la herida esternal. El tratamiento fue **bien tolerado** y se observó una **mejoría clínica significativa**: cierre de la herida esternal, mejora de la función hepática y resolución de nódulos cutáneos. Una PET-CT mostró reducción de la actividad metabólica en ganglios linfáticos afectados, aunque persistía en el esternón y algunas lesiones cutáneas (23).

Si bien *M. abscessus* dejó de aislarse en suero y esputo, se detectó en hisopos de nódulos cutáneos en proceso de curación, sin desarrollar resistencia a los fagos. Se encontraron fagos en suero en niveles elevados, lo que sugiere replicación in vivo. Se observaron respuestas inmunológicas leves contra los fagos, pero sin afectar la eficacia del tratamiento (23).

Otro caso relevante en el que usaron cocteles de fagos fue en un **paciente diabético de 68 años** que desarrolló **una pancreatitis necrosante inducida por cálculos biliares**. Esto se complicó con una infección de **Acinetobacter baumannii multirresistente** y un pseudoquistes pancreático. A pesar de múltiples ciclos de antibióticos y esfuerzos de drenaje percutáneo, la condición del paciente empeoró durante un período de 4 meses. La infección de *A. baumannii* se había diseminado a múltiples drenajes abdominales, líquido peritoneal y secreciones respiratorias, el paciente se encontraba en estado crítico. Dada la ausencia de antibióticos efectivos y la crítica condición del paciente, se buscó como alternativa terapéutica los cocteles de bacteriófagos (24).

Se desarrollaron dos cócteles principales para tratar la infección bacteriana resistente del paciente. La diferencia principal entre ellos era su vía de administración. Por un lado, el cóctel Φ PC, estaba preparado para ser administrado directamente dentro de las cavidades infectadas usando tubos de drenaje, por otro lado, el cóctel Φ IV, fue diseñado para ser administrado por vía intravenosa. Tras la administración de la terapia intravenosa, se observó una clara mejoría del paciente, pese a ello, tras 8 días de fagoterapia, apareció resistencia a los cocteles, así que se desarrolló un tercer cóctel que sí fue eficaz e hizo que el paciente mostrara una mejoría continua en todos los frentes a lo largo de las semanas siguientes (24).

3.5- VENTAJAS FRENTE ANTIBIÓTICOS

Los bacteriófagos presentan una serie de ventajas relevantes frente a los antibióticos convencionales, lo que justifica su creciente interés como herramienta terapéutica. Estas ventajas se describen a continuación:

- **Alta especificidad:** A diferencia de muchos antibióticos de amplio espectro, los fagos actúan con gran precisión sobre bacterias específicas. Esto significa que **eliminan únicamente la bacteria diana**, sin afectar a la microbiota comensal del hospedador (4,5). Esta especificidad se debe a que los fagos se unen a receptores concretos en la superficie bacteriana, lo que ayuda a preservar el **equilibrio del microbioma**, evitando problemas asociados con los antibióticos como la disbiosis, las infecciones oportunistas como las causadas por *Clostridioides difficile* y la selección de resistencias en bacterias no patógenas (2,4). Este aspecto es especialmente importante en tratamientos prolongados o en pacientes inmunocomprometidos (5).

- **Menor riesgo de resistencias:** Aunque las bacterias pueden desarrollar mecanismos para resistir la infección por fagos, **la combinación de fagos y antibióticos puede dificultar la aparición de estas resistencias** (2). La acción conjunta o sucesiva de ambos agentes genera una presión selectiva más compleja sobre la bacteria, reduciendo su capacidad de adaptación. Curiosamente, la presión ejercida por los fagos puede inducir mutaciones en las bacterias que las vuelven **más sensibles a los antibióticos**. Este fenómeno, conocido como **sensibilidad colateral**, abre nuevas posibilidades terapéuticas, permitiendo que el uso de fagos ayude a recuperar la eficacia de antibióticos previamente ineficaces (4).
- **Capacidad para destruir biopelículas:** Las biopelículas son comunidades bacterianas que se desarrollan dentro de una matriz extracelular, la cual actúa como barrera protectora y dificulta la acción de los antibióticos convencionales. Muchos de estos fármacos **no logran atravesar la estructura densa de la biopelícula** ni alcanzar concentraciones eficaces para eliminar las bacterias alojadas en su interior. En cambio, los fagos han desarrollado estrategias para **degradar dicha matriz**, mediante enzimas como las depolimerasas, codificadas en su genoma. Gracias a esta capacidad, los fagos pueden **acceder a las bacterias contenidas en la biopelícula**, replicarse y eliminarlas, contribuyendo a su disolución y potenciando el efecto de otros tratamientos antimicrobianos (2,4).
- **Seguridad y tolerancia:** Los estudios clínicos y experimentales indican que los fagos son **generalmente bien tolerados** y provocan **pocos efectos adversos**. Su **alta especificidad reduce el riesgo de toxicidad** y, al no infectar células eucariotas, su interacción con los tejidos humanos es mínima (4,5).
- **Facilidad de administración y dosificación:** Gracias a su capacidad de **autorreplicarse en el lugar de la infección**, los fagos pueden mantenerse activos y aumentar su concentración localmente. Esto podría **reducir la necesidad de administraciones continuas**, como suele ocurrir con los antibióticos. Esta propiedad podría simplificar los regímenes de tratamiento y mejorar la adherencia del paciente (4,5).
- **Eficacia frente a bacterias multirresistentes:** A diferencia de los antibióticos, que actúan interfiriendo en procesos metabólicos esenciales o en la síntesis de componentes celulares, los fagos eliminan bacterias **inyectando su material**

genético y replicándose dentro de la célula hasta inducir su lisis. Esta diferencia en el modo de acción permite a los fagos ser **actuar sobre bacterias resistentes a múltiples familias antibióticas.** Algunos fagos incluso se dirigen a estructuras asociadas a **la resistencia,** como las bombas de eflujo, ayudando así a restaurar la eficacia de determinados antibióticos (2,4).

- **Aplicaciones de la ingeniería genética:** La ingeniería genética aplicada a los fagos mediante técnicas de biología molecular abre nuevas posibilidades para **mejorar su uso terapéutico.** Es posible modificarlos para **potenciar su capacidad lítica, ampliar su rango de hospedadores, evadir las defensas bacterianas, entregar genes sensibilizantes a los antibióticos** o incluso **codificar enzimas que degradan biopelículas** de manera más eficiente (2,4).
- **Coste de producción:** La terapia con fagos puede resultar más económica que ciertos tratamientos antibióticos, especialmente en infecciones por patógenos multirresistentes. Los fagos pueden aislarse **y multiplicarse localmente,** lo que reduce los costes asociados a la importación o producción industrial de fármacos complejos (2,5).

4.-METODOLOGÍA

Para dar respuesta a los objetivos propuestos, se ha realizado una **revisión bibliográfica narrativa** centrada en literatura científica actual. La búsqueda de fuentes se llevó a cabo principalmente a través de la base de datos **PubMed,** así como **Google Académico.**

Se priorizaron artículos de revisión y, para garantizar la relevancia y actualidad de la información, se aplicaron dos filtros: se seleccionaron únicamente artículos publicados en los últimos diez años (entre 2015 y 2025) y se incluyeron únicamente aquellos redactados en inglés o en español. Como excepción, se incluyó un artículo publicado en 2014 por su especial relevancia y valor informativo para el desarrollo del trabajo. Las palabras clave se seleccionaron a partir de los términos MeSH (Medical Subject Headings) y se muestran en la **Tabla 1:**

TÉRMINO MESH	TRADUCCIÓN
Antibiotic resistance	Resistencia antibiótica
Bacteriophage	Bacteriófago
Phage resistance	Resistencia a fagos
Bacteriophage therapy	Terapia fágica

TABLA 1: PALABRAS CLAVE SELECCIONADAS A PARTIR DE LOS TÉRMINOS MESH

La búsqueda se llevó a cabo de forma progresiva, comenzando por una búsqueda general y profundizando en cada apartado según avanzaba el desarrollo del trabajo. La búsqueda combinada de **“Antibiotic resistance AND Bacteriophage AND Phage resistance AND Bacteriophage therapy”** generó un total de **1.828 resultados en PubMed**, a esto se sumaron **7 artículos** seleccionados de **Google Académico**. Dado el elevado número de resultados obtenidos, y considerando las limitaciones de tiempo para el análisis exhaustivo de toda la literatura recuperada, se decidió refinar la estrategia de búsqueda. Para ello, se redujeron las palabras clave y se aplicó un filtro por campos específicos, utilizando la siguiente combinación: **“Antibiotic resistance [Title/Abstract] AND Bacteriophage therapy [Title/Abstract]”**. Esta estrategia permitió acotar la búsqueda a aquellos artículos cuyo título y resumen eran más pertinentes para los objetivos del trabajo. Finalmente, se eligieron **46 publicaciones** tras aplicar los criterios de inclusión. La selección se muestra en las **Figuras 5 y 6**, que recogen el proceso de cribado de la literatura revisada.

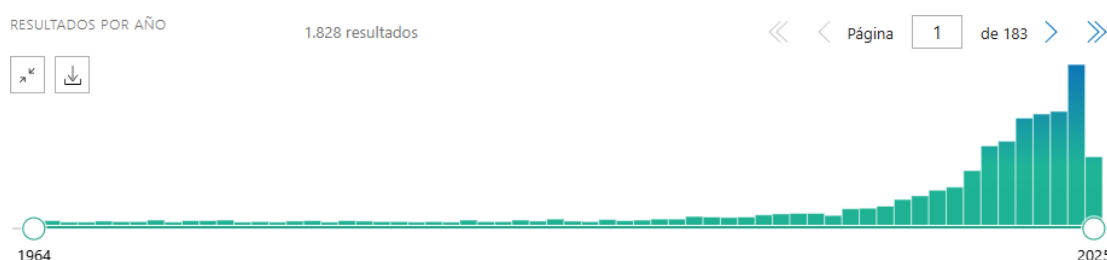


FIGURA 5: NÚMERO DE ARTÍCULOS EN PUBMED POR AÑO CON LA BÚSQUEDA "ANTIBIOTIC RESISTANCE AND BACTERIOPHAGE AND PHAGE RESISTANCE AND BACTERIOPHAGE THERAPY". ADAPTADO EN PUBMED.

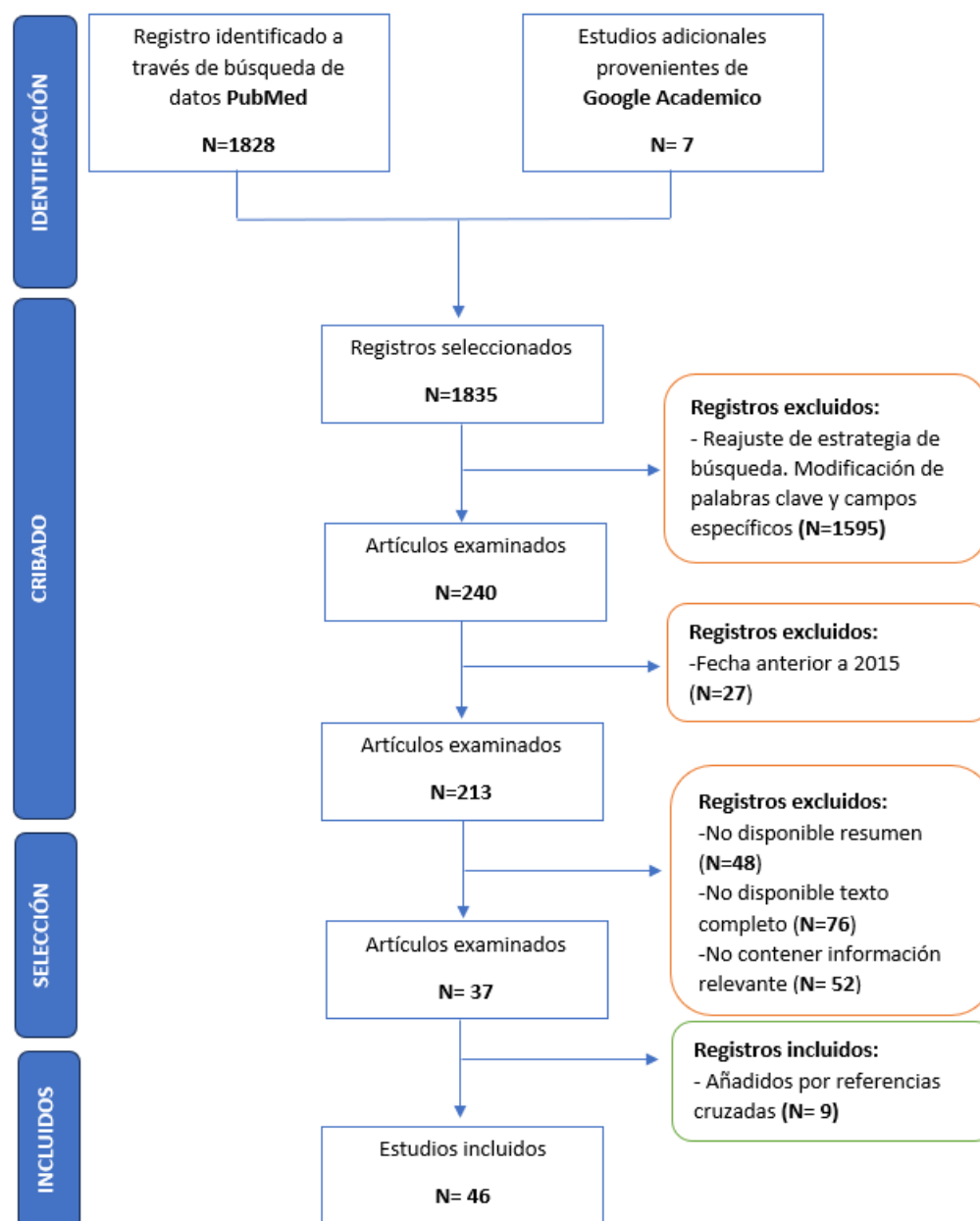


FIGURA 6: DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN.

5.-RESULTADOS

5.1.- RELEVANCIA CLÍNICA DE LA FAGOTERAPIA

Las bacterias MDR son responsables de un creciente número de infecciones difíciles de tratar, especialmente en entornos hospitalarios. Se estima que las infecciones causadas por bacterias resistentes provocan aproximadamente **700.000 muertes anuales** en todo el mundo, cifra que podría superar a la del cáncer para el año 2050 si no se toman medidas efectivas. En **2019**, la resistencia antimicrobiana (RAM) estuvo relacionada con casi **5**

millones de muertes, de las cuales **1,27 millones fueron directamente atribuibles** a bacterias resistentes (3,4,25,26).

Entre **1990 y 2021**, se observó una **reducción superior al 50%** en las muertes por RAM entre los niños menores de 5 años. Sin embargo, en adultos mayores de 70 años, estas muertes aumentaron en más del **80%** durante el mismo periodo (27).

Saber diferenciar las muertes atribuibles a RAM de las muertes asociadas con RAM nos hace tener una perspectiva más completa sobre la magnitud del problema. Las **muertes atribuibles** consideran un escenario donde la infección resistente se sustituye por una infección sensible, aislando así el efecto específico de **la resistencia** en el fracaso terapéutico. Las **muertes asociadas**, en cambio, comparan un escenario sin infección, incluyendo la carga total de las infecciones resistentes.

Esta distinción permite una estimación más precisa del impacto global de la resistencia. La **Tabla 1** y **Figura7** muestran datos de mortalidad asociada y atribuible a RAM entre 1990 y 2021, según región y grupo etario (27).

	Associated death counts (thousands)				Associated death rates per 100 000				Attributable death counts (thousands)				Attributable death rate per 100 000			
	1990	2019	2021	2050	1990	2019	2021	2050	1990	2019	2021	2050	1990	2019	2021	2050
Global	4780 (4000–5550)	4940 (4430–5450)	4710 (4230–5190)	8220 (6850–9650)	89.6 (75.0–104)	63.8 (57.2–70.4)	59.7 (53.6–65.7)	87.7 (73.2–104)	1060 (841–1270)	1200 (1050–1350)	1140 (1000–1280)	1910 (1560–2260)	19.8 (15.8–23.9)	15.5 (13.6–17.4)	14.5 (12.7–16.2)	20.4 (16.6–24.2)
Central Europe, Eastern Europe, and Central Asia	285 (240–330)	281 (252–310)	265 (235–295)	360 (297–420)	67.8 (57.1–78.4)	67.1 (60.1–74.0)	63.4 (56.2–70.6)	90.5 (76.3–106)	63.0 (49.5–76.6)	68.6 (59.2–78.0)	64.0 (55.2–72.8)	82.9 (67.1–98.7)	15.0 (11.8–18.2)	16.4 (14.1–18.6)	15.3 (13.2–17.4)	20.8 (17.0–24.8)
High-income	477 (385–568)	579 (513–644)	553 (489–618)	883 (674–1040)	52.5 (42.4–62.5)	53.3 (47.3–59.3)	50.7 (44.8–56.6)	78.1 (59.8–92.2)	108 (82.9–133)	131 (115–146)	125 (110–140)	192 (146–225)	11.9 (9.12–14.7)	12.0 (10.6–13.5)	11.4 (10.1–12.8)	17.0 (12.9–19.9)
Latin America and Caribbean	247 (210–284)	339 (305–372)	322 (285–360)	650 (520–808)	63.3 (53.8–72.8)	57.9 (52.2–63.6)	54.2 (47.9–60.6)	96.7 (78.0–119)	55.7 (44.4–67.0)	82.4 (72.4–92.5)	78.1 (67.7–88.6)	148 (117–185)	14.3 (11.4–17.2)	14.1 (12.4–15.8)	13.2 (11.4–14.9)	22.1 (17.5–27.2)
North Africa and Middle East	264 (219–310)	243 (211–274)	226 (194–259)	525 (430–641)	78.0 (64.5–91.4)	40.0 (34.8–45.2)	36.3 (31.1–41.5)	61.4 (49.2–73.9)	63.0 (49.4–76.7)	64.7 (54.4–75.1)	60.2 (50.1–70.3)	133 (107–161)	18.6 (14.6–22.6)	10.7 (8.97–12.4)	9.66 (8.05–11.3)	15.5 (12.3–19.0)
South Asia	1400 (1170–1630)	1350 (1200–1500)	1260 (1110–1420)	2400 (1910–2980)	128 (107–149)	74.7 (66.5–83.0)	68.5 (60.2–76.8)	114 (91.3–141)	308 (249–367)	356 (303–408)	335 (282–387)	604 (463–743)	28.2 (22.8–33.6)	19.7 (16.8–22.6)	18.1 (15.3–21.0)	28.8 (22.5–35.6)
Southeast Asia, East Asia, and Oceania	1110 (916–1310)	1140 (995–1290)	1150 (1010–1290)	1940 (1580–2370)	65.8 (54.2–77.5)	52.8 (46.0–59.5)	52.7 (46.3–59.1)	92.0 (75.0–113)	250 (195–304)	271 (235–307)	270 (237–304)	428 (348–511)	14.8 (11.5–18.0)	12.5 (10.9–14.2)	12.4 (10.8–13.9)	20.3 (16.4–24.5)
Sub-Saharan Africa	990 (797–1180)	1010 (811–1200)	923 (732–1110)	1470 (1140–1860)	202 (162–241)	93.2 (75.1–111)	81.5 (64.6–98.4)	69.3 (53.7–87.5)	210 (158–262)	227 (179–276)	209 (161–257)	323 (245–416)	42.8 (32.2–53.3)	21.0 (16.5–25.5)	18.5 (14.2–22.7)	15.3 (11.5–19.5)

TABLA 1: MUERTES (EN CIFRAS ABSOLUTAS Y TASAS POR EDAD TOTAL) ASOCIADAS Y ATRIBUIBLES A LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA BACTERIANA, A NIVEL GLOBAL PARA LOS AÑOS 1990, 2019, 2021 Y 2050 (27).

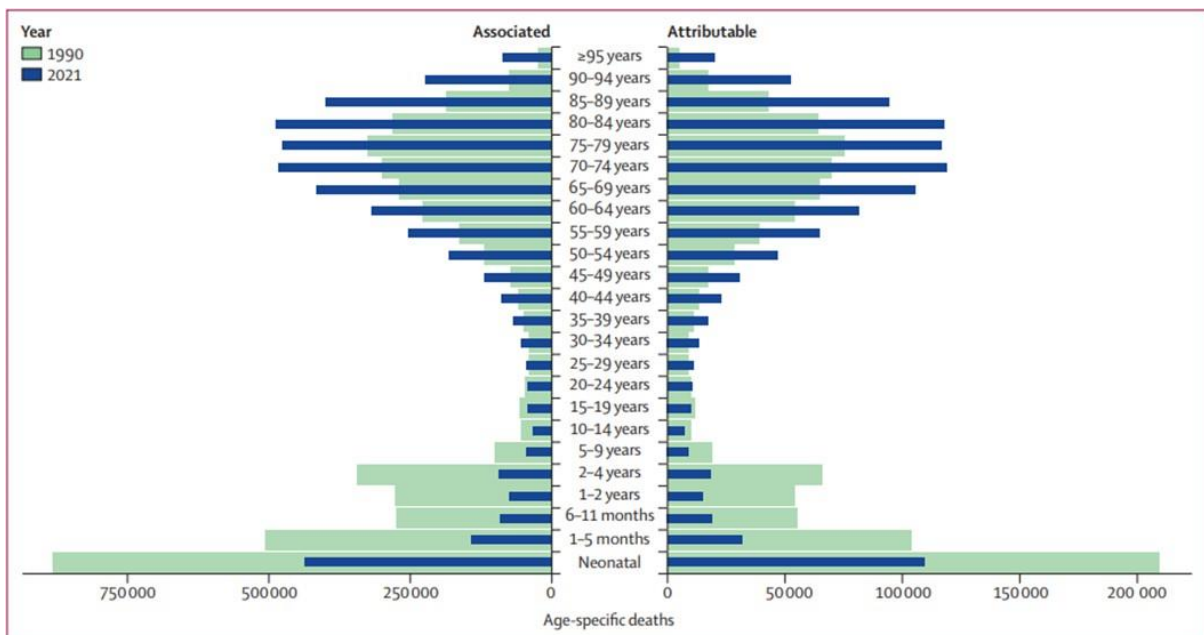


FIGURA 7: MUERTES ATRIBUIBLES Y ASOCIABLES A RAM, POR GRUPOS DE EDAD, PARA LOS AÑOS 1990 Y 2021 (27).

La **Organización Mundial de la Salud (OMS)** ha identificado un **grupo de patógenos críticos** que requieren con urgencia el desarrollo de nuevos antibióticos o terapias alternativas. Este grupo incluye bacterias multirresistentes que resultan particularmente peligrosas en entornos como hospitales y residencias de ancianos, así como para pacientes que dependen de ventiladores mecánicos o catéteres intravenosos, además, comprometen los resultados de la atención al cáncer, los trasplantes y los procedimientos quirúrgicos (28).

La **lista de Patógenos Críticos de la OMS de 2024** incluye a *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, Enterobacterales resistentes a carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación, *Salmonella typhi* resistente a fluoroquinolonas y *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina.(29). En casi todos estos patógenos, la carga de mortalidad atribuible ha aumentado entre 1990 y 2021. La única excepción fue *Salmonella typhi*, cuya incidencia global disminuyó (27).

Según la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), si las tasas actuales de resistencia se mantienen, podrían registrarse hasta **2.4 millones de muertes adicionales** en Europa, América del Norte y Australia de aquí a 2050, lo que evidencia la necesidad urgente de implementar medidas eficaces de control y prevención (3).

La RAM también conlleva un **impacto económico significativo**, debido al aumento de la duración de las hospitalizaciones, la mayor frecuencia de consultas y seguimientos ambulatorios y el uso de tratamientos más costosos y complejos (1).

La prevención de la propagación de bacterias multirresistentes representa un desafío urgente para la salud pública. No obstante, la disponibilidad de datos nacionales o regionales sobre la susceptibilidad a los antibióticos es limitada. Incluso cuando estos datos existen, los metadatos epidemiológicos asociados suelen ser insuficientes para identificar con precisión qué aislados están realmente vinculados a la comunidad. Las clínicas de infecciones representan solo una pequeña parte del problema; cuando la alerta llega a los responsables políticos, la propagación subclínica ya ha ocurrido, dificultando el control efectivo de la resistencia (27).

Para abordar este problema, es fundamental aumentar las inversiones en educación y concienciar a la población sobre la gravedad de la resistencia antimicrobiana. Asimismo, resulta imprescindible fomentar la investigación y el desarrollo de nuevos antimicrobianos y vacunas, además de adoptar estrategias para mitigar el impacto del cambio climático en la propagación de enfermedades infecciosas. También es necesario optimizar el uso de antimicrobianos tanto en humanos como en animales y fortalecer la integración entre los sistemas de salud y los sistemas de vigilancia de la resistencia antimicrobiana. Este esfuerzo debe incluir una estrecha colaboración con la industria farmacéutica y los organismos de seguridad internacionales para combatir la producción y distribución de antimicrobianos falsificados, garantizando así tratamientos (25).

Las infecciones, según su origen, pueden ser:

- **Comunitarias:** si aparecen en las primeras 48 horas tras la hospitalización.
- **Nosocomiales:** si se desarrollan después de este periodo (1).

Por lo general, las bacterias multirresistentes estaban vinculadas principalmente a **infecciones nosocomiales**, pero en los últimos años han comenzado a causar también **infecciones adquiridas en la comunidad**, lo que amplía el riesgo poblacional (1).

Acinetobacter baumannii: es considerado un patógeno de gran relevancia debido a su **creciente resistencia** a los antimicrobianos. En 2021, se situó entre los seis principales responsables **de muertes atribuibles a la RAM** en personas mayores de 5 años a nivel mundial. Especialmente preocupante es el marcado aumento de la resistencia a los

carbapenémicos entre 1990 y 2021, lo que ha contribuido de forma importante al incremento de muertes anuales. Esta situación llevó a que *A. baumannii* resistente a carbapenémicos fuera clasificado como **prioridad crítica en la lista de patógenos de la OMS de 2024**. A diferencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), existen pocas estrategias preventivas con evidencia científica para frenar su propagación, lo que agrava el problema. Es necesario desarrollar medidas preventivas eficaces e invertir en el desarrollo de nuevos antibióticos dirigidos a bacterias Gram-negativas, como posible vía para reducir la carga de RAM asociada a este patógeno (27,29).

Escherichia coli, también figura entre los seis patógenos con la mayor carga de muertes atribuibles a la RAM a nivel mundial, especialmente en adultos, aunque también se encuentra entre las principales causas de muerte por RAM en niños menores de 5 años, junto con *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus pneumoniae*. Su resistencia a cefalosporinas de tercera generación ha motivado su inclusión en la lista de patógenos prioritarios de la OMS (2024), aunque también se han documentado resistencias importantes a fluoroquinolonas, carbapenémicos y aminopenicilinas. Como bacteria Gram-negativa, también forma parte de las prioridades para el desarrollo de nuevos tratamientos antimicrobianos (27).

Klebsiella pneumoniae es otro de los 6 patógenos con más muertes atribuibles a la RAM a nivel mundial. Se ha observado un notable aumento de su resistencia a carbapenémicos, así como fluoroquinolonas, aminoglucósidos y cefalosporinas de tercera generación. También se encuentra incluida en la lista de bacterias Gram-negativas que requieren nuevos agentes terapéuticos (27).

Pseudomonas aeruginosa, es un patógenos prioritario en el contexto de la resistencia antimicrobiana. A pesar de su elevada carga de mortalidad atribuible a RAM, los datos globales muestran una disminución de muertes asociadas a *P. aeruginosa* entre 1990 y 2021. Sus principales resistencias están relacionadas con fluoroquinolonas y carbapenémicos (27).

Staphylococcus aureus, en su forma resistente a la meticiclina (**MRSA**), continúa siendo una de la combinación patógeno-fármaco más letales. A pesar de que la OMS lo clasifica como alta prioridad y de la existencia de múltiples estrategias de prevención como el uso racional de antimicrobianos, precauciones de contacto y cribado, MRSA siguió siendo la combinación responsable de la mayor carga atribuible en 2021. Además, la resistencia a

macrólidos también representa una amenaza significativa, situándose entre las 10 combinaciones más mortíferas en varias regiones del mundo (27).

Streptococcus pneumoniae completa el grupo de los seis patógenos asociados a mortalidad por RAM. Aunque ha experimentado la mayor reducción de muertes atribuibles entre 1990 y 2021, especialmente en niños menores de 5 años, su carga ha aumentado en adultos durante el mismo periodo. Este patógeno presenta resistencias importantes a macrólidos, cefalosporinas de tercera generación y betalactámicos, particularmente a los carbapenémicos. La disponibilidad de vacunas antineumocócicas no ha logrado reducir significativamente la carga de RAM en adultos mayores, posiblemente debido a la inmunosenescencia y la menor cobertura de vacunación (27).

Mycobacterium tuberculosis, aunque no se encuentre entre los 6 patógenos más letales por RAM a nivel mundial, ha sido el causante de una de las enfermedades más devastadoras a lo largo de la historia, la tuberculosis. A diferencia del resto, *M. tuberculosis* fue el único patógeno cuya mortalidad atribuible a RAM aumentó en niños menores de 5 años entre 1990 y 2021. La OMS estima que **cada año se diagnostican** alrededor de **10 millones** de casos de tuberculosis, de los cuales aproximadamente medio millón presentan resistencia a rifampicina, y el 80% de ellos también son resistentes a isoniazida (29). Estas cepas MDR requieren tratamientos más largos, costosos y menos eficaces, con tasas de curación cercanas al 57%. Por este motivo, *M. tuberculosis* resistente a rifampicina ha sido incluido como prioridad crítica en la lista de la OMS de 2024 (27,30).

Por último, cabe destacar que, según los datos disponibles, solo 6 patógenos superaron las 100.000 muertes atribuibles a RAM en 2021. Estos fueron, en orden descendente: *S. aureus*, *A. baumannii*, *E.coli*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. Estos datos se recogen en la **Figura 8** (27):

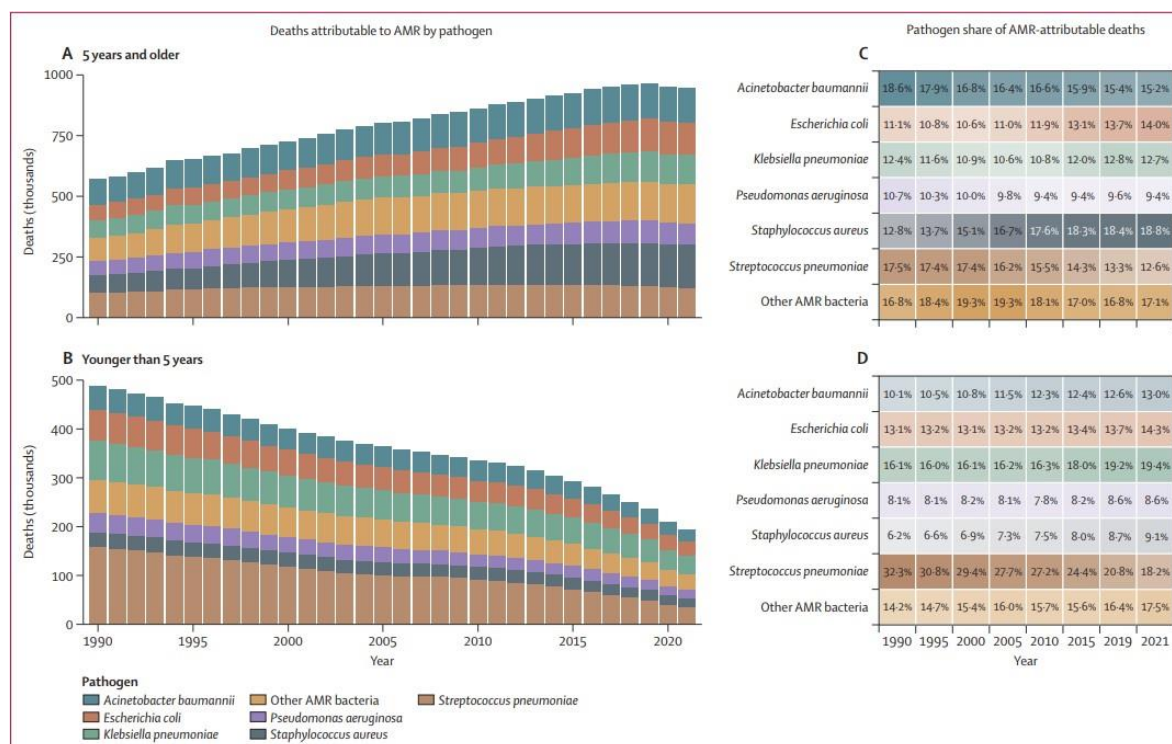


FIGURA 8: MUERTES ATRIBUIBLES A RAM POR PATÓGENOS, A NIVEL MUNDIAL, 1990-2021, PARA PERSONAS DE 5 AÑOS O MÁS Y MENORES DE 5 AÑOS.

(A) Y (B) REPRESENTAN EL TOTAL DE MUERTES ATRIBUIBLES A RAM POR PATÓGENO. (C) Y (D) REPRESENTAN LA PROPORCIÓN DEL TOTAL DE MUERTES POR RAM ATRIBUIBLES A UN PATÓGENO DADO (27).

5.2.- SEGURIDAD Y EFICACIA

La terapia con fagos se considera, en general, una estrategia **segura**, con un perfil de efectos adversos limitado. En la mayoría de los casos, su administración **no se ha asociado** con daño tisular, aumento de citoquinas proinflamatorias ni con la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) (2,5).

No obstante, existen algunas **preocupaciones relacionadas con la seguridad**. Una de las principales es la **baja pureza** de las preparaciones de fagos y la potencial contaminación con toxinas provenientes de las células bacterianas utilizadas para la propagación de los fagos. Además, existe el riesgo de que los fagos porten **genes indeseables** en su genoma, tales como genes de toxinas, factores de virulencia o resistencia a antibióticos.

Para minimizar estos riesgos, se recomienda el uso exclusivo de **fagos estrictamente virulentos**, así como realizar un **análisis completo del genoma** que descarte la presencia de elementos peligrosos. Asimismo, se están desarrollando **fagos no propagativos**, modificados para eliminar componentes tóxicos y mejorar su perfil de seguridad (17).

Antes de realizar estudios en humanos, se llevaron a cabo estudios preclínicos en cultivos planctónicos, biofilms y modelos animales en contextos como la prevención y tratamiento de diarrea aguda por *E. coli*, o en infecciones experimentales causadas por *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *S. aureus* (5,22).

Uno de los referentes históricos en este campo es el **Instituto Eliava** en Georgia, fundado en 1923 que ha mantenido una larga trayectoria en el uso clínico de fagoterapia para infecciones bacterianas frecuentes. Según sus registros, más del **95% de los pacientes tratados mostraron una mejora significativa y recuperación sin efectos adversos significativos** (17).

Además, existen casos clínicos documentados que demuestran el potencial de éxito de este tipo de terapia, todos ellos ya mencionados a lo largo del trabajo. Un ejemplo es la infección crónica de un injerto aórtico por *P. aeruginosa*, tratada mediante fagoterapia. Otro caso corresponde a una queratitis bacteriana (infección ocular) por *S.aureus*. También se ha presentado el uso de un cóctel de fagos en un paciente de 15 años con fibrosis quística y una infección diseminada por *M. abscessus* multirresistente tras un trasplante pulmonar. Finalmente, se describió la aplicación de esta terapia en un paciente diabético de 68 años que desarrolló una pancreatitis necrosante inducida por litiasis biliar.

La **eficacia** de esta estrategia terapéutica ha sido evaluada en múltiples contextos, desde estudios experimentales *in vitro* e *in vivo* hasta ensayos clínicos en humanos (31). Una revisión sistemática que analizó **27 estudios** con un total de **165 pacientes tratados** con fagoterapia reportó una **efectividad del 85%**, definida como la reducción o eliminación de la carga bacteriana. Estos resultados refuerzan la consideración de la terapia con fagos como un tratamiento alternativo prometedor, especialmente frente a infecciones causadas por bacterias multirresistentes (3).

5.3.- DESAFÍOS Y LIMITACIONES

Uno de los principales desafíos que enfrenta la fagoterapia es el desarrollo de **resistencia bacteriana a los fagos**. Al igual que las bacterias desarrollan resistencias a los antibióticos, también pueden evolucionar mecanismos para evadir la infección y la lisis por parte de los bacteriófagos (21).

Algunos de los mecanismos de resistencia bacteriana a los fagos son los siguientes:

- **Modificación de los receptores de superficie:** Los fagos requieren unirse a

receptores específicos presentes en la superficie bacteriana. Las bacterias pueden alterar estos receptores para impedir la adsorción del fago. En bacterias Gram negativas, **los lipopolisacáridos (LPS), las proteínas de la membrana externa** (porinas y transportadores), los **flagelos y los pili**, pueden verse modificados o disminuidos, afectando la capacidad de fijación del fago. En bacterias Gram-positivas, alteraciones en **los ácidos teicoicos** de la pared celular también pueden interferir con la unión viral (32,33).

- **Bloqueo de la entrada del material genético:** Las bacterias pueden desarrollar mecanismos para impedir la inyección del ADN del fago una vez que este se ha unido a la superficie celular (32). Uno de ellos es **el uso de membranas celulares externas**, la porción de membrana externa donde se localizan los receptores de unión a fagos se evagina una vez el fago ha inyectado su material genético, englobándolo e impidiendo su replicación en el citoplasma bacteriano (11).
- **Sistema de defensa intracelular:**
 - **Sistema de Restricción-Modificación (RM):** Estos sistemas funcionan como "tijeras moleculares" que reconocen y cortan el ADN extraño (no metilado) que ingresa a la célula. Las bacterias protegen su propio genoma mediante metilación selectiva. La incorporación de nuevos sistemas RM o la modificación de la especificidad de los ya presentes pueden proporcionar resistencia frente a nuevos fagos (32,33).
 - **Sistema CRISPR-CAS:** Estos sistemas representan una forma de inmunidad adaptativa. Las secuencias de ADN de fagos que previamente infectaron la bacteria se integran en el locus CRISPR como "espaciadores". Estas secuencias se transcriben a ARN guía que, junto con las proteínas Cas (asociadas a CRISPR), reconocen y destruyen el ADN del fago invasor que contiene una secuencia complementaria (33,34).

Para contrarrestar las defensas intracelulares de la bacteria, como el sistema CRISPR-Cas o los sistemas RM, los fagos han desarrollado diversos mecanismos evasores. Algunos están especialmente dirigidos contra CRISPR-Cas, como la producción de **proteínas anti CRISPR-Cas**, que se unen al complejo enzimático e impiden su actividad, o las **secuencias simuladoras del ADN fágico** compiten con el ADN real. También existen **proteínas que suprimen la expresión de genes CRISPR-Cas** (35). Otras estrategias más generales incluyen la **modificación de las secuencias del genoma fágico** para evitar su

reconocimiento por sistemas bacterianos, o la formación de **estructuras similares a núcleos**, que rodean y protegen el ADN viral en el citoplasma bacteriano, actuando como una barrera frente a distintos mecanismos de defensa (36).

Por otro lado, algunas de las estrategias para mitigar la resistencia y aumentar la eficacia terapéutica de la fagoterapia serían:

- **Uso de cócteles de fagos:** Al incluir varios fagos con diferentes dianas, se reduce la posibilidad de que una mutación bacteriana impida la acción de todos los ellos simultáneamente (37).
- **Terapia combinada con antibióticos:** Puede generar sinergias, ya que la resistencia a fagos puede aumentar la sensibilidad bacteriana a ciertos antibióticos y viceversa (32).
- **Ingeniería genética de fagos:** La modificación genética de fagos puede ampliar su rango de hospedadores, aumentar su actividad lítica o sortear mecanismos de resistencia bacteriana específicos (21).
- **Evolución dirigida de fagos:** Los fagos pueden ser sometidos a procesos de evolución *in vitro* para mejorar su eficacia contra cepas bacterianas concretas o para adaptar su capacidad de unión a receptores alterados en bacterias resistentes (21).

Otro de los desafíos de la fagoterapia es la **immunogenicidad** de los fagos, es decir, su capacidad para desencadenar una respuesta inmune en el organismo hospedador. Esta respuesta inmune puede limitar la eficacia terapéutica en algunos casos (38).

La interacción entre los bacteriófagos y el sistema inmunitario del hospedador depende de varios factores. Uno de ellos es la **activación de la inmunidad innata**. En ausencia de bacterias diana, el sistema reticuloendotelial (especialmente en el hígado y el bazo) puede eliminar rápidamente los fagos de la sangre. Además, se ha observado que la fagoterapia, puede inducir cambios en el número de neutrófilos, reflejando la activación de la respuesta inmune innata (38).

El sistema inmune adaptativo también puede generar **anticuerpos anti-fago**. Algunos son **neutralizantes**, bloqueando regiones esenciales del virón necesarias para la infección bacteriana. Otros, como las IgG e IgM, pueden actuar sin neutralizar pero aún interfieren en la farmacocinética del tratamiento. En algunos casos, se ha documentado una intensificación de la respuesta humoral tras administraciones repetidas de fagos (38).

La **vía de administración** es un factor relevante: la administración tópica y oral tienden a causar un aumento menor de anticuerpos en comparación con la administración intravenosa, que estimula ambas ramas de la inmunidad (38).

Para minimizar la respuesta inmune y mejorar la eficacia, se han propuesto varias estrategias, como administrar dosis repetidas, aumentar la concentración o utilizar distintos cócteles de fagos (38).

5.4.- SINERGIA ENTRE FAGOS Y ANTIBIÓTICOS

Diversos estudios *in vitro* han demostrado que la **combinación de fagos y antibióticos** puede ejercer una **acción bactericida más potente** que el uso individual de cada uno de ellos (39).

Este fenómeno, conocido como **sinergia fago-antibiótico (SFA)**, potencia la efectividad de los antibióticos tanto en Gram-positivas como **Gram-negativas**. **Se ha observado que la adición** de antibióticos en concentraciones subletales puede mejorar la capacidad de los fagos para lisar bacterias, **incrementando el tamaño de las zonas de lisis** y facilitando su propagación (21).

Inicialmente, se descubrió que algunos antibióticos en concentraciones subletales, aumentaban la biomasa bacteriana e incluso el potencial biosintético, al inhibir la división celular sin inducir la muerte. Este entorno favorece la replicación fágica, reduciendo el periodo de latencia y **aumentando el tamaño de la ráfaga viral** y, en consecuencia, amplificando su efecto bactericida. Este efecto fue descrito inicialmente en *E.coli* con betalactámicos y quinolonas, y posteriormente replicado en otras especies como *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* y *S. aureus* resistente a meticilina (40).

Con el tiempo, el concepto SFA se ha ampliado gracias a la identificación de nuevos mecanismos que contribuyen a esta sinergia. Entre ellos, se ha observado que **el orden de administración es un factor determinante**: la aplicación de fagos antes que antibióticos, especialmente aquellos con efecto bacteriostático como los inhibidores de la síntesis proteica, **optimizan la eliminación bacteriana** al depender de una replicación bacteriana activa para que los fagos sean eficaces (40).

En la **FIGURA 9** (41), se representan cuatro escenarios:

1. Uso exclusivo de antibióticos.
2. Administración simultánea de fagos y antibióticos con coste de resistencia.

3. Administración simultánea con incompatibilidad mecánica entre resistencias.
4. Administración secuencial con efectos de densidad.

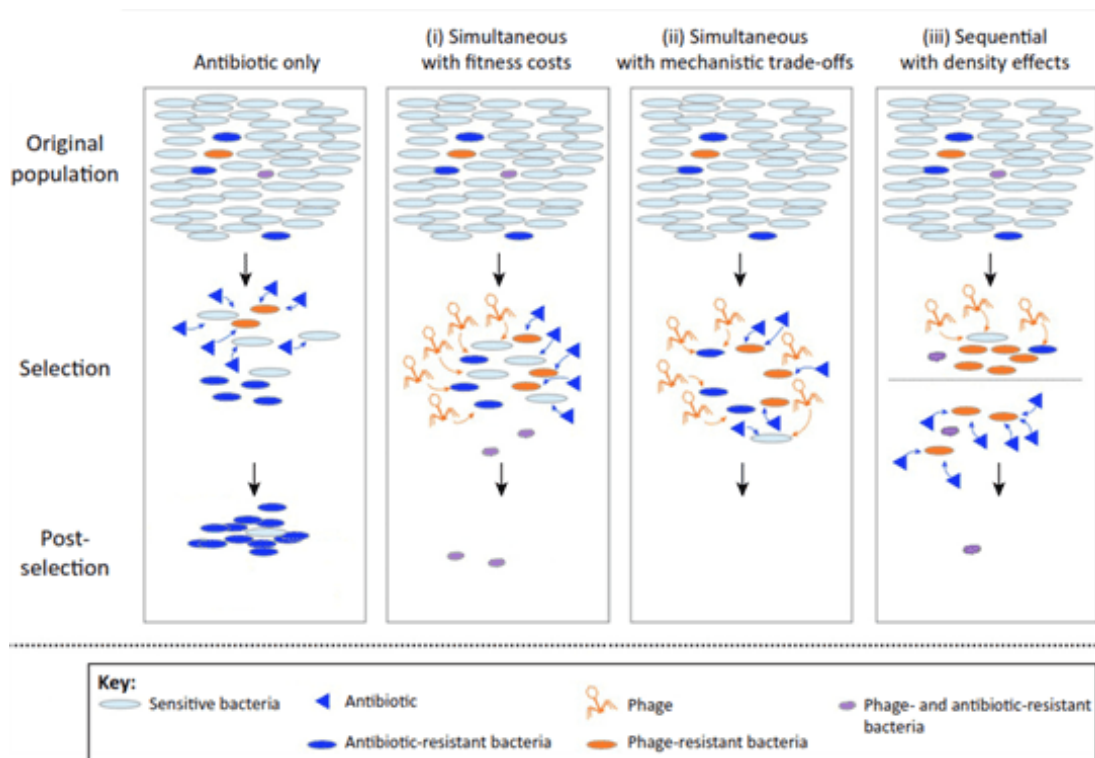


FIGURA 9: EFECTO DE DIFERENTES ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS CON ANTIBIÓTICOS Y FAGOS SOBRE LA EVOLUCIÓN DE POBLACIONES BACTERIANAS (41).

Estos modelos sugieren que la combinación de fagos y antibióticos **disminuye el riesgo de selección de resistencias**, limita la aparición de bacterias multirresistentes y **mejora la eficacia global del tratamiento** en comparación con el uso exclusivo de antibióticos.

Sin embargo, no todas las combinaciones producen sinergia. En algunos casos puede haber interferencias negativas, por lo que se debe tener en cuenta al diseñar y aplicar la SFA. Además, existe el riesgo de desarrollar variantes con doble resistencia, similares a los efectos de los cócteles de antibióticos, lo que podría tener consecuencias negativas (21).

5.5.- PERSPECTIVAS FUTURAS

En los últimos años, la fagoterapia ha resurgido como una estrategia terapéutica prometedora frente a la creciente amenaza de las infecciones bacterianas resistentes. Mirando hacia el futuro, se prevé que su aplicación clínica evolucione significativamente en los próximos años, tanto como tratamiento independiente como en combinación con

otras terapias, especialmente los antibióticos.

Los antibióticos son la primera línea de tratamiento, encontrar vías que reduzcan la aparición de resistencias es vital para que esto se mantenga así.

Además de su potencial en enfermedades infecciosas, se está explorando el uso de la fagoterapia en **enfermedades no infecciosas**. En el ámbito oncológico, por ejemplo, se investiga su aplicación en la **modulación de los macrófagos**, células clave en la inmunidad innata. Aunque la inmunoterapia contra el cáncer ha logrado avances significativos mediante la activación de la inmunidad adaptativa, su eficacia se ve limitada por la baja tasa de respuesta en ciertos pacientes. En este contexto, los macrófagos, por su doble capacidad para fagocitar células tumorales y estimular respuestas inmunitarias adaptativas, se han convertido en un objetivo terapéutico de creciente interés (42).

Aunque representa una estrategia innovadora contra el cáncer, es crucial abordar los desafíos relacionados con la **heterogeneidad funcional de los macrófagos** en el microambiente tumoral, la disminución de la capacidad fagocítica tras la fagocitosis inicial o la inducción de un entorno inmunosupresor que inhibe la respuesta adaptativa (42).

Otra de las enfermedades no infecciosas en las que se está usando la fagoterapia es en **enfermedades neurodegenerativas**, como el Alzheimer. Las microglías, células inmunitarias del sistema nervioso central, están cada vez más implicadas en la regulación de la salud y la enfermedad cerebral. Entre sus múltiples funciones, la fagocitosis es crucial, ya que permite la eliminación de células apoptóticas y necróticas, agregados de proteínas tóxicas como el amiloide beta ($A\beta$), y patógenos. Se ha propuesto que **estimular la fagocitosis microglial** de $A\beta$ podría ser una estrategia terapéutica prometedora, aunque aún queda por resolver cómo potenciar este proceso sin afectar a las neuronas viables (43).

El **avance hacia una fagoterapia personalizada** adaptada al paciente y al patógeno específico se perfila como uno de los retos clave para su implementación efectiva en la práctica clínica. Se estima que este cambio de paradigma podría consolidarse como herramienta antibacteriana principal para el año 2035 (44).

La **inteligencia artificial (IA)** y el **big data** son tecnologías clave para hacer realidad la

fagoterapia personalizada.(44) La IA, mediante técnicas como el aprendizaje profundo (deep learning), puede analizar grandes bases de datos genómicos de bacterias y fagos para identificar y diseñar fagos líticos específicos contra la bacteria infectante de un paciente. El big data es esencial para alimentar los algoritmos de IA con cantidades masivas de datos vinculados de genomas de fagos líticos y genomas bacterianos, junto con datos clínicos relevantes de los pacientes (44).

La fagoterapia personalizada impulsada por IA y big data podría ofrecer varias ventajas, entre ellas, eliminar la necesidad de mantener bancos de fagos físicos y enviar cepas bacterianas y fagos correspondientes por todo el mundo, permitir la producción oportuna de fagos sintéticos contra bacterias que representan amenazas inminentes para la salud pública y facilitar la síntesis de fagos contra bacterias peligrosas en condiciones de bioseguridad menos estrictas (45).

En la actualidad, la investigación sobre terapia con fagos ha resurgido como una prometedora alternativa frente a la creciente resistencia bacteriana a los antibióticos. Este enfoque, que comenzó con pioneros como D'Herelle, se sigue desarrollando a través de iniciativas educativas como el programa **SEA-PHAGES**. Este programa, que es específico de micobacterias, ofrece a los estudiantes universitarios la oportunidad de participar directamente en la investigación sobre fagos, permitiéndoles aislar, purificar y caracterizar fagos, así como secuenciar y analizar sus genomas mediante herramientas bioinformáticas.

Desde que comenzó el programa en 2008, los estudiantes de SEA-PHAGES han aislado 3.000 fagos nuevos y han caracterizado estos fagos a través de análisis de restricción de ADN y microscopía electrónica. Se han secuenciado y anotado **más de 450 genomas** de micobacteriófagos, y más de 350 secuencias se han depositado en GenBank (46).

6.- DISCUSIÓN

La expansión de las **infecciones producidas por bacterias multirresistentes** constituye hoy una **crisis sanitaria de primer orden**. El empleo excesivo y, a menudo, inadecuado de antibióticos, tanto en la práctica clínica como en la ganadería, ha impulsado la aparición de cepas cada vez más refractarias a los tratamientos convencionales. Los datos son reveladores, se estiman que estas infecciones ocasionan cerca de **700 000 muertes al**

año en todo el mundo, con proyecciones que sugieren que esta cifra podría **superar la mortalidad del cáncer para el año 2050** si no se adoptan medidas efectivas (3,4,27).

Además del coste en vidas, la resistencia a los antibióticos conlleva un **notable impacto económico**, derivado del **aumento de la duración de las hospitalizaciones**, la frecuencia de consultas ambulatorias y el uso de tratamientos con fármacos de última línea, generalmente **más costosos** (1).

Ante este panorama y la velocidad con la que emergen nuevas resistencias, que superan con creces el ritmo de descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos, la OMS ha destacado la necesidad urgente de acelerar la investigación en estrategias terapéuticas alternativas para combatir los patógenos multirresistentes, considerados prioritarios (28).

En este contexto, los resultados de la presente revisión refuerzan la gravedad de esta situación y justifican la necesidad de explorar terapias alternativas o complementarias a los antibióticos tradicionales.

La **terapia con fagos**, una práctica con más de un siglo de historia, fue opacada por la era de los antibióticos. Resurgió como una alternativa prometedora, especialmente para infecciones graves causadas por bacterias resistentes donde las opciones antibióticas son limitadas. Su especificidad, su perfil de seguridad, su potencial para actuar sobre biopelículas y su sinergia con los antibióticos posicionan a esta terapia como una alternativa con gran proyección (2,5,7).

Un aspecto particularmente prometedor es la **sinergia fago-antibiótico (PAS)**. Diversos estudios han demostrado que la combinación de fagos con ciertos antibióticos puede lograr un efecto bactericida mayor que el de cada agente por separado. Esta combinación no solo mejora la eficacia terapéutica, sino que también puede prevenir o retrasar la aparición de resistencia tanto a los antibióticos como a los fagos. La coadministración de antibióticos puede ser recomendada también para prevenir infecciones por bacterias no diana y eliminar bacterias ya sensibilizadas por los fagos (22).

La eficacia de esta terapia ha sido demostrada en diversos estudios experimentales *in vitro* e *in vivo*, así como en casos clínicos y ensayos preliminares en humanos. Pese a que los resultados de estos estudios refuercen poderosamente el potencial de esta terapia, surge una pregunta crucial: **¿Estamos preparados para incorporar la fagoterapia de forma generalizada en la práctica clínica?**

Desde el punto de vista de la evidencia preclínica, los resultados son muy positivos. Los modelos experimentales, tanto *in vitro* como *in vivo*, han demostrado considerablemente una eficacia significativa de los fagos, a menudo potenciada por su combinación con antibióticos (5,22). Sin embargo, el salto del laboratorio a la aplicación clínica implica desafíos significativos. Uno de los principales retos es la posible aparición de resistencia bacteriana a los fagos, un fenómeno similar al que ocurre con los antibióticos. Aunque el uso de cócteles de fagos y terapias combinadas puedan mitigar este problema, sigue siendo un factor a considerar en la estrategia terapéutica a largo plazo (21). Además, aunque haya casos exitosos y ensayos preliminares, la falta de grandes ensayos clínicos multicéntricos y robustos es el principal impedimento para la adopción generalizada, los casos disponibles son a menudo de estudios de casos o pequeñas cohortes (31).

Por otro lado, la **fagoterapia personalizada** tiene un enfoque prometedor y necesario en la era de la resistencia antimicrobiana. Esta estrategia, que busca seleccionar o diseñar fagos específicos para cada paciente y patógeno, podría ofrecer tratamientos altamente eficaces y seguros. Sin embargo, su implantación enfrenta importantes desafíos, desde la disponibilidad de banco de fagos hasta cuestiones regulatorias, de producción y de estandarización (21).

La investigación futura y las iniciativas de colaboración apuntan a superar estos obstáculos, mediante el desarrollo de bibliotecas de fagos bien caracterizadas, la aplicación de ingeniería genética para mejorar su eficacia y seguridad, y el uso de herramientas como la IA, que podrían allanar el camino hacia una terapia fágica personalizada, viable y eficaz frente a infecciones resistentes (44,45).

Lejos de limitarse a combatir patógenos multirresistentes, la fagoterapia se proyecta como una plataforma terapéutica de gran amplitud. En el **campo oncológico**, estudios preclínicos señalan que ciertos fagos pueden redirigir la función de los macrófagos del entorno tumoral hacia un perfil más competente en la presentación de antígenos y en la activación de linfocitos T citotóxicos, reforzando así la respuesta contra el tumor sin añadir toxicidad sistémica significativa (42). Del mismo modo, en el ámbito de las **enfermedades neurodegenerativas**, se evalúa la posibilidad de emplear fagos como vectores o estímulos para potenciar la actividad fagocítica de la microglía y, con ello, facilitar la eliminación de agregados proteicos patológicos observados en trastornos como la enfermedad de Alzheimer (43).

Aunque estas líneas de investigación se encuentran aún en fases tempranas, respaldan la percepción de la fagoterapia como una herramienta versátil con potencial para ampliar el arsenal terapéutico más allá de la lucha contra la resistencia antimicrobiana.

Durante la realización de este trabajo, la abundancia de artículos encontrados, también ha puesto en evidencia el interés creciente en este campo. Se han aplicado criterios de selección estrictos para centrarse en los artículos más relevantes, lo que ha permitido tener una visión actualizada del estado de la investigación. Aun así, una limitación importante es la escasez de ensayos clínicos grandes, multicéntricos y bien controlados, que son imprescindibles para poder establecer protocolos estandarizados y regulaciones claras.

7.- CONCLUSIÓN

Como resultado de esta revisión, se extraen las siguientes conclusiones principales:

- La terapia con fagos se presenta como una alternativa prometedora ante el alarmante aumento de infecciones causadas por bacterias multirresistentes.
- La especificidad de los fagos permite una acción selectiva contra la bacteria diana, preservando la microbiota comensal y reduciendo los efectos adversos asociados a los antibióticos de amplio espectro.
- Los fagos estrictamente líticos, por su mecanismo de acción directo y específico, son los más adecuados para su aplicación clínica, siendo capaces de eliminar cepas bacterianas sin dañar la microbiota comensal.
- El uso combinado de fagoterapia y antibióticos ha demostrado un efecto sinérgico, mejorando la eficacia antimicrobiana y reduciendo la aparición de resistencias.
- Existen limitaciones relevantes, como la posible aparición de resistencia bacteriana a los fagos, la necesidad de un diagnóstico preciso para seleccionar fagos efectivos y los obstáculos regulatorios que aún impiden su uso generalizado.
- La ingeniería genética y la evolución dirigida de fagos ofrecen herramientas para mejorar su eficacia terapéutica y superar los mecanismos de resistencia bacteriana.
- A pesar de su potencial, la fagoterapia aún enfrenta desafíos como la posible respuesta inmunitaria del hospedador y la necesidad de estándares regulatorios claros a nivel nacional e internacional.
- Las nuevas aplicaciones de los fagos en ámbitos como la oncología y las enfermedades neurodegenerativas amplían su proyección terapéutica más allá de

las infecciones.

- La implementación de fagoterapia personalizada, basada en inteligencia artificial y big data, podría revolucionar el tratamiento individualizado de las infecciones bacterianas en un futuro próximo.
- Se requiere un mayor impulso institucional, científico y legislativo para integrar la fagoterapia en la práctica clínica habitual y fomentar su desarrollo como herramienta terapéutica eficaz y segura.

8.- BIBLIOGRAFÍA

1. Van Duin D, Paterson DL. Multidrug-Resistant Bacteria in the Community: An Update. Vol. 34, Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2020. p. 709–22.
2. Kushwaha SO, Sahu SK, Yadav VK, Rathod MC, Patel D, Sahoo DK, et al. Bacteriophages as a potential substitute for antibiotics: A comprehensive review. *Cell Biochem Funct.* 2024 Apr 24;42(3).
3. Aranaga C, Pantoja LD, Martínez EA, Falco A. Phage Therapy in the Era of Multidrug Resistance in Bacteria: A Systematic Review. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.
4. Anyaegbunam NJ, Anekpo CC, Anyaegbunam ZKG, Doowuese Y, Chinaka CB, Odo OJ, et al. The resurgence of phage-based therapy in the era of increasing antibiotic resistance: From research progress to challenges and prospects. *Microbiol Res.* 2022 Nov;264:127155.
5. Principi N, Silvestri E, Esposito S. Advantages and Limitations of Bacteriophages for the Treatment of Bacterial Infections. *Front Pharmacol.* 2019 May 8;10.
6. Reina J, Reina N. Phage therapy, an alternative to antibiotic therapy?. *Rev Esp Quimioter.* 2018 Apr;31(2):101–4.
7. Luong T, Salabarria AC, Roach DR. Phage Therapy in the Resistance Era: Where Do We Stand and Where Are We Going? *Clin Ther.* 2020 Sep;42(9):1659–80.
8. Secor PR, Dandekar AA. More than Simple Parasites: the Sociobiology of Bacteriophages and Their Bacterial Hosts. Garsin DA, editor. *MBio.* 2020 Apr 28;11(2).

9. Kwiatek M, Parasion S, Nakonieczna A. Therapeutic bacteriophages as a rescue treatment for drug-resistant infections – an *in vivo* studies overview. *J Appl Microbiol*. 2020 Apr 9;128(4):985–1002.
10. João J, Lampreia J, Prazeres DMF, Azevedo AM. Manufacturing of bacteriophages for therapeutic applications. *Biotechnol Adv*. 2021 Jul;49:107758.
11. Kaur G, Agarwal R, Sharma RK. Bacteriophage Therapy for Critical and High-Priority Antibiotic-Resistant Bacteria and Phage Cocktail-Antibiotic Formulation Perspective. *Food Environ Virol*. 2021 Dec 12;13(4):433–46.
12. Stone E, Campbell K, Grant I, McAuliffe O. Understanding and Exploiting Phage–Host Interactions. *Viruses*. 2019 Jun 18;11(6):567.
13. Hatfull GF, Dedrick RM, Schooley RT. Phage Therapy for Antibiotic-Resistant Bacterial Infections. *Annu Rev Med*. 2022 Jan 27;73(1):197–211.
14. Dion MB, Oechslin F, Moineau S. Phage diversity, genomics and phylogeny. *Nat Rev Microbiol*. 2020 Mar 3;18(3):125–38.
15. Hyman P. Phages for Phage Therapy: Isolation, Characterization, and Host Range Breadth. *Pharmaceuticals*. 2019 Mar 11;12(1):35.
16. Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;8(3):162.
17. Azam AH, Tan XE, Veerananarayanan S, Kiga K, Cui L. Bacteriophage Technology and Modern Medicine. *Antibiot (Basel, Switzerland)*. 2021 Aug 18;10(8).
18. Bacteriophages as affordable solution for treatment of multidrug resistant bacteria, and their recent potential applications. *Nov Res Microbiol J*. 2021 Dec 1;5(6):1405–14.
19. Payaslian F, Gradaschi V, Piuri M. Genetic manipulation of phages for therapy using BRED. *Curr Opin Biotechnol*. 2021 Apr;68:8–14.
20. Düzgüneş N, Sessevmez M, Yildirim M. Bacteriophage Therapy of Bacterial Infections: The Rediscovered Frontier. *Pharmaceuticals*. 2021 Jan 5;14(1):34.
21. Nikolich MP, Filippov AA. Bacteriophage Therapy: Developments and Directions. *Antibiot (Basel, Switzerland)*. 2020 Mar 24;9(3).

22. Tagliaferri TL, Jansen M, Horz HP. Fighting Pathogenic Bacteria on Two Fronts: Phages and Antibiotics as Combined Strategy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019 Feb 18;9.
23. 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*. 2019 May 8;25(5):730–3.
24. 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*. 2017 Oct;61(10).
25. Ukuhor HO. The interrelationships between antimicrobial resistance, COVID-19, past, and future pandemics. Vol. 14, *Journal of Infection and Public Health*. Elsevier Ltd; 2021. p. 53–60.
26. Usman SS, Uba AI, Christina E. Bacteriophage genome engineering for phage therapy to combat bacterial antimicrobial resistance as an alternative to antibiotics. *Mol Biol Rep*. 2023 Aug 1;50(8):7055–67.
27. Naghavi M, Emil Vollset S, Ikuta KS, Swetschinski LR, Gray AP, Wool EE, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024;1–28.
28. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):318–27.
29. Jesudason T. WHO publishes updated list of bacterial priority pathogens. *Lancet Microbe*. 2024 Sep;5(9):100940.
30. Alame Emane AK, Guo X, Takiff HE, Liu S. Highly transmitted *M. tuberculosis* strains are more likely to evolve MDR/XDR and cause outbreaks, but what makes them highly transmitted? *Tuberculosis*. 2021 Jul;129:102092.
31. Furfaro LL, Payne MS, Chang BJ. Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 Oct 23;8.

32. Mangalea MR, Duerkop BA. Fitness Trade-Offs Resulting from Bacteriophage Resistance Potentiate Synergistic Antibacterial Strategies. Ottemann KM, editor. *Infect Immun*. 2020 Jun 22;88(7).
33. Oechslin F. Resistance Development to Bacteriophages Occurring during Bacteriophage Therapy. *Viruses*. 2018 Jun 30;10(7):351.
34. Azam AH, Tanji Y. Bacteriophage-host arm race: an update on the mechanism of phage resistance in bacteria and revenge of the phage with the perspective for phage therapy. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019 Mar;103(5):2121–31.
35. Li Y, Bondy-Denomy J. Anti-CRISPRs go viral: The infection biology of CRISPR-Cas inhibitors. *Cell Host Microbe*. 2021 May;29(5):704–14.
36. Watson BNJ, Steens JA, Staals RHJ, Westra ER, van Houte S. Coevolution between bacterial CRISPR-Cas systems and their bacteriophages. *Cell Host Microbe*. 2021 May;29(5):715–25.
37. Squires RA. Bacteriophage therapy for challenging bacterial infections: achievements, limitations and prospects for future clinical use by veterinary dermatologists. *Vet Dermatol*. 2021 Dec 18;32(6):587.
38. Cisek AA, Dąbrowska I, Gregorczyk KP, Wyżewski Z. Phage Therapy in Bacterial Infections Treatment: One Hundred Years After the Discovery of Bacteriophages. *Curr Microbiol*. 2017 Feb 28;74(2):277–83.
39. Górski A, Międzybrodzki R, Weber-Dąbrowska B, Fortuna W, Letkiewicz S, Rogóż P, et al. Phage Therapy: Combating Infections with Potential for Evolving from Merely a Treatment for Complications to Targeting Diseases. *Front Microbiol*. 2016 Sep 26;7.
40. Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. Phage Therapy in the Postantibiotic Era. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Mar 20;32(2).
41. Torres-Barceló C, Hochberg ME. Evolutionary Rationale for Phages as Complements of Antibiotics. *Trends Microbiol*. 2016 Apr;24(4):249–56.
42. Wang L, Hu Z, Zhang W, Wang Z, Cao M, Cao X. Promoting macrophage phagocytosis of cancer cells for effective cancer immunotherapy. *Biochem Pharmacol*. 2025 Feb;232:116712.

43. Lepiarz-Raba I, Gbadamosi I, Florea R, Paolicelli RC, Jawaaid A. Metabolic regulation of microglial phagocytosis: Implications for Alzheimer's disease therapeutics. *Transl Neurodegener.* 2023 Oct 31;12(1):48.
44. Pirnay JP. Phage Therapy in the Year 2035. *Front Microbiol.* 2020 Jun 3;11.
45. Liu GY, Yu D, Fan MM, Zhang X, Jin ZY, Tang C, et al. Antimicrobial resistance crisis: could artificial intelligence be the solution? *Mil Med Res.* 2024 Jan 23;11(1):7.
46. Jordan TC, Burnett SH, Carson S, Caruso SM, Clase K, DeJong RJ, et al. A Broadly Implementable Research Course in Phage Discovery and Genomics for First-Year Undergraduate Students. Losick R, editor. *MBio.* 2014 Feb 28;5(1).