



TRABAJO DE FIN DE GRADO

FACULTAD DE FARMACIA

LA FAGOTERAPIA COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA

Paula Rodríguez Rodríguez de la Sierra

Tutora: doña Teresa Ruiz Martín

Curso académico 2019-2020



Facultad de Farmacia
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Índice:

ABSTRACT	3
RESUMEN	3
1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVO DEL TRABAJO	5
3. MATERIALES Y MÉTODOS	5
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	6
4.1 Antecedentes históricos.....	6
4.2 Ventajas e inconvenientes de la fagoterapia.....	7
4.3 Situación actual de la fagoterapia	9
4.3.1. Ensayos clínicos.....	9
4.3.2 Tratamientos recientes con resultados positivos.....	10
4.3.3 Centros donde se trabaja actualmente en o con fagoterapia	12
5. CONCLUSIONES.....	13
6. BIBLIOGRAFÍA.....	14

ABSTRACT

The potential of phages as antimicrobials has been known since the beginning of the 20th century, but the lack of rigor in clinical trials and the discovery of antibiotics led to the abandonment of research in this field. The recent increase in multi-resistant bacteria and the high difficulty and cost of manufacturing new antibiotics has led to recover the interest in these phages, which, backed up by multiple clinical trials, have been postulated as a possible alternative for the treatment of bacterial infections. This bibliographic review compiles the advances that have been made in the study of phagotherapy from its beginning, the advantages and disadvantages of its therapeutic application and the current situation of this treatment.

RESUMEN

Desde principios del siglo XX ya se conocía el potencial como antimicrobianos que presentaban los fagos, pero la falta de rigor en los ensayos clínicos y el descubrimiento de los antibióticos hicieron que la investigación en este campo se abandonara. El reciente incremento de bacterias multiresistentes y la elevada dificultad y coste que supone la fabricación de nuevos antibióticos ha hecho que se recupere el interés en estos fagos, que, avalados por múltiples ensayos clínicos, hacen que se postulen como posible alternativa para el tratamiento de infecciones bacterianas. Esta revisión bibliográfica recopila los avances que se han llevado a cabo en el estudio de la fagoterapia desde sus inicios, las ventajas e inconvenientes que presenta su aplicación terapéutica y la situación actual de este tratamiento.

1. INTRODUCCIÓN

Los fagos son virus que presentan la capacidad de infectar y parasitar células bacterianas. Se encuentran presentes en cualquier ecosistema, donde desempeñan importantes funciones biológicas, considerándoseles capaces de regular las poblaciones bacterianas naturales (1,2)

Son los agentes biológicos más abundantes del planeta, siendo parásitos bacterianos obligados que llevan toda la información genética necesaria para autorreplicarse rápidamente en un huésped determinado. Para ello, se unen a un componente de la superficie de las células bacterianas, que actúa como receptor, e inyectan su material genético a través de las envolturas celulares. Una vez en el citoplasma de la bacteria, el material genético del virus se replica, se produce la síntesis de las distintas proteínas víricas y todos estos componentes se ensamblan para formar un número, generalmente elevado, de nuevos viriones, los cuales salen, finalmente, de la célula al medio externo. Como consecuencia de esto, en la mayoría de los casos se lleva a cabo la muerte por lisis de la célula infectada, razón por la cual este proceso de multiplicación de los bacteriófagos es conocido como "ciclo lítico de infección". Este proceso, además, presenta un alto nivel de especificidad, siendo cada fago específico para un determinado género y especie bacteriana (2,4).

Estos virus fueron descubiertos a principios del siglo XX por Frederick Twort, en 1915, y por Félix d'Hérelle, en 1917 y desde entonces se pensó en utilizarlos como terapia frente a enfermedades causadas por agentes antimicrobianos. Aunque los resultados iniciales de la fagoterapia como estrategia terapéutica fueron prometedores, y tras un importante interés inicial, los ensayos mal controlados y los resultados ambiguos, debido al poco conocimiento que se tenía tanto de los bacteriófagos como de las bacterias, generaron controversia sobre la eficacia real del empleo de los fagos para tratar infecciones bacterianas (5,2,4).

Finalmente, tras el descubrimiento de la penicilina en 1928 y la subsiguiente llegada de la era de la antibioterapia como principal estrategia terapéutica antibacteriana a partir de los años 40 del siglo anterior, la fagoterapia pasó a un segundo plano, sobre todo en los países occidentales, aunque su uso continuó en los países de Europa Oriental y, sobre todo, en la antigua Unión Soviética (2,5,6).

A pesar del éxito de la utilización de los antibióticos como principal estrategia terapéutica frente a las infecciones bacterianas, el constante incremento del número de bacterias resistentes a los mismos y su consecuente pérdida de eficacia, unido a la dificultad y el alto coste de desarrollo de nuevos antibióticos alternativos frente a estas bacterias resistentes, e incluso multirresistentes, ha hecho que se recupere de nuevo el interés en el empleo de los bacteriófagos como agentes antimicrobianos alternativos. Sus características especiales, que los diferencian claramente de los

antibióticos, los posicionan como una alternativa prometedora, pudiéndose utilizar con éxito en diferentes ámbitos, tales como la seguridad alimentaria, agricultura, industria, detección y control de patógenos, uso terapéutico y diagnóstico clínico, entre otros (4,5).

2. OBJETIVO DEL TRABAJO

El objetivo de este trabajo es revisar los resultados publicados hasta la fecha sobre el empleo de los bacteriófagos como agentes terapéuticos y extraer conclusiones sobre la efectividad real de esta técnica como alternativa a la antibioterapia.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión tanto de artículos científicos como de ensayos clínicos relacionados con la fagoterapia. Para ello, se utilizó la base de datos PubMed, de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NCBI). Además, se incluye en esta revisión, datos y referencias proporcionados por el tutor de esta revisión.

La búsqueda se llevó a cabo en español utilizando principalmente las palabras clave reflejadas al final de este apartado, aunque la mayor parte de los artículos encontrados y referenciados se encuentran redactados en inglés.

Posteriormente se realizó un análisis y extracción de datos más relevantes, como la autoría y año de publicación, y fuentes de información para, seguidamente, poder confeccionar la estructura de esta revisión bibliográfica, diferenciando y organizando la información así recabada en función del contenido y cronología, dándole prioridad a los artículos publicados más recientemente

Palabras clave: Bacteriófago, Fagoterapia, Resistencia antibiótica, Alternativa terapéutica.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Antecedentes históricos

Los fagos han sido utilizados desde principios del siglo XX en el tratamiento de diversas patologías como fiebre tifoidea, peritonitis, septicemia, infecciones del tracto urinario, piel y otitis externa, entre otras; sin embargo, a partir de 1930, se empezó a cuestionar la eficacia de la terapia fágica, ya que los ensayos clínicos llevados a cabo hasta esa fecha, presentaban resultados contradictorios y de poco rigor científico. Además, tras la introducción de los antibióticos, estos cobraron protagonismo como principal terapia frente a las infecciones bacterianas, haciendo que se abandonara la investigación en terapia fágica, salvo en países como Polonia, Rusia o la República de Georgia. (2, 4).

El Instituto George Eliava en Georgia y el Instituto de Inmunología y Terapia experimental de Polonia han llevado a cabo la mayor parte de los ensayos clínicos con bacteriófagos en seres humanos y ambos cuentan con una larga experiencia tanto en la selección, aislamiento y preparación de fagos y cócteles de fagos (2,4,1,3). Ya desde 1983 los estudios realizados mostraron resultados positivos tras la administración de preparaciones de fagos en pacientes con infecciones microbianas superficiales causadas por géneros como *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Proteus* y *Pseudomonas*; resultandos efectivos en el 92,4% de los pacientes (2).

A pesar de esto, la industria farmacéutica ha presentado un escaso interés en la terapia fágica a lo largo de la historia, ya que no se consideraba que la fagoterapia se postulara como potencial alternativo a la antibioterapia. La aparición de las bacterias multirresistentes en las últimas décadas y el escaso y lento desarrollo de nuevos antibióticos ha hecho que los bacteriófagos cobraran de nuevo protagonismo, y por lo tanto, se retomasen los ensayos clínicos y de seguridad de fagos, realizándose en 2005 el primer estudio sobre la seguridad de la administración de preparaciones de fagos en humanos (2,3,7).

Este fue un ensayo de fase I controlado con placebo en adultos sanos, llevado a cabo por los científicos Anne Bruttin y Harald Brüssow en Suiza, y en él, quince voluntarios adultos y sanos fueron divididos en tres grupos diferentes. A dos de los grupos de pacientes se les administró oralmente agua potable en la que se encontraba diluida una dosis diferente del fago T4 de *Escherichia coli* y un último grupo al que se le administró un placebo (1,2,8). El fago fue detectado en cantidades dosis-dependiente en los pacientes que habían ingerido las muestras que contenían el fago. Una semana después de la administración, no se detectaron fagos fecales y estos no alteraron la población

comensal de *E. coli*, además, no se observaron ni fagos T4 ni anticuerpos específicos anti-T4 en el suero de los sujetos al finalizar el estudio. Finalmente, no se informó de ningún acontecimiento adverso relacionado con la aplicación de los fagos.

Posterior a este y hasta la actualidad, se han llevado a cabo, y se siguen realizando, numerosos estudios en los que se evalúa tanto la eficacia como la seguridad terapéutica de diferentes fagos y cócteles de fagos, habiéndose conseguido datos y resultados que indican y reafirman su potencial como alternativa terapéutica.

4.2 Ventajas e inconvenientes de la fagoterapia.

El uso de bacteriófagos tiene varias ventajas (Tabla 1) que los sitúan como principal alternativa para el tratamiento de enfermedades infecciosas, en comparación con la terapia convencional antibiótica.

Tabla 1. Comparación entre bacteriófagos y antibióticos como agentes antibacterianos

	BACTERIÓFAGOS	ANTIBIÓTICOS
Especificidad	Muy específicos, no se produce disbiosis ni infecciones secundarias	Inespecíficos, riesgo de disbiosis e infecciones secundarias
Efectos secundarios	No muestran efectos secundarios significativos ni toxicidad	Múltiples efectos secundarios
Rapidez de aislamiento y selección de nuevos bactericidas	Sencilla y menos costosa, en términos de tiempo y costos	Compleja y costosa, en términos de tiempo y costos
Desarrollo de resistencias	Poco significativo debido a la posibilidad de cambios de la composición de los cócteles de fagos y a la modificación de estos por ingeniería genética.	Muy significativo debido a la rápida aparición de bacterias resistentes y multirresistentes.
Eficacia frente a bacterias multirresistentes	Eficaces frente a bacterias multirresistentes por su actividad bacteriolítica diferente a la de los antibióticos	Pocos antibióticos activos frente a bacterias multirresistentes
Capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica	Atraviesan la BHE	No atraviesan la BHE
Distribución	Autorreplicación en el lugar de la infección.	No se concentran en el lugar de la infección
Acción sobre los biofilms	Capaces de penetrar los biofilms	No son capaces de penetrar biofilms

Sin embargo, también existen algunas desventajas fundamentales, que generan dudas relativas a la aplicación clínica de estos fagos y que se deben principalmente a la falta de conocimiento que se tiene de estos, hecho que podrá resolverse en el futuro (1,2,3,7,5). Las principales desventajas son las siguientes:

- 1) Debido a la excesiva especificidad que presentan los fagos, es necesaria la identificación previa del agente causal de la infección para establecer el tratamiento. Sin embargo, este problema se podría resolver administrando cócteles de fagos líticos frente a bacterias previamente caracterizadas (2).
- 2) Otra de las desventajas de la fagoterapia deriva del proceso final de la actividad de los fagos: la lisis de la bacteria va a suponer la liberación de endotoxinas. Este fenómeno también se presenta con el uso de antibióticos y recientemente se ha demostrado que la liberación de endotoxinas por los fagos es inferior a la producida por antibióticos b-lactámicos, hecho que confirma su seguridad (2, 17).
- 3) Tras varias administraciones de fagos, estos son reconocidos por el sistema inmune y pueden ser rápidamente eliminados, suponiendo una reducción significativa de la carga de fagos y por lo tanto una reducción de su eficacia (2, 16). Asimismo, se ha observado que uno de los principales inconvenientes que limita la eficacia de la fagoterapia es una producción de anticuerpos anti-fagos por parte del huésped en tratamientos crónicos (2).
- 4) Aunque no se tienen demasiados datos, se ha comprobado que existe la posibilidad de que las bacterias desarrollen resistencia frente a sus propios fagos (2, 5, 18). Se ha observado la presencia de bacterias resistentes a los fagos en hasta el 80% de los estudios sobre enfermedades gastrointestinales y en aproximadamente el 50% de los estudios en sepsis (5). Estas resistencias pueden ocurrir por diversos mecanismos: mutaciones de receptores de superficie bacteriana, presencia de plásmidos, islas génicas móviles portadores de resistencias, procesos de transducción, etc. Todo ello potencialmente paliable con la introducción de los cócteles fágicos (3,2,5).

Por último, se sigue investigando en el establecimiento de la mejor vía de administración de fagos, tanto por seguridad como por eficacia. Por ahora, la vía intraperitoneal parece ser la más eficaz para conseguir dosis intravenosas terapéuticas (16,19), reservando la vía oral para casos puntuales (2,15,20). Aunque, por otro lado, según múltiples estudios, la administración local de los bacteriófagos presenta mayor eficacia que la oral o intravenosa (1).

4.3 Situación actual de la fagoterapia

4.3.1. Ensayos clínicos

La eficacia de la administración tópica de la fagoterapia ha sido evaluada en múltiples ensayos, tanto de fase I como de fase II, en las últimas décadas. En 2006 la FDA aprobó un ensayo clínico en Fase I con 42 pacientes con úlceras cutáneas para evaluar la seguridad de ocho combinaciones de fagos capaces de lisar a *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *E. coli*, obteniéndose unos resultados excelentes tanto en seguridad como en eficacia terapéutica (2, 10)

Posteriormente, en 2009, se llevó a cabo en Reino Unido un estudio de fase I y II, aleatorio, doble ciego y controlado por placebo (solución de glicerol-PBS), en el que se probó la eficacia y seguridad de un cóctel de seis fagos producidos por APS Biocontrol Limited (BiophagePA) en el tratamiento de la otitis crónica debida a *P. aeruginosa* resistente a los antibióticos, en 24 pacientes. Los resultados del ensayo mostraron una disminución de la carga bacteriana de *P. aeruginosa* y no se observaron reacciones adversas (1,11).

Entre 2013 y 2017 se realizó un proyecto financiado por la Unión Europea denominado Phagoburn, que incluyó el primer estudio aleatorio, multicéntrico, abierto y de un solo ciego, en el que se evaluó el tratamiento de las infecciones de quemaduras por *P. aeruginosa* en 25 pacientes utilizando un cóctel de 12 fagos. Se trató del primer ensayo clínico de fagoterapia realizado de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación y las buenas prácticas clínicas. No se informó de ningún efecto secundario relevante y la intervención disminuyó significativamente la carga bacteriana de las quemaduras, aunque esto ocurrió a un ritmo inferior al del grupo control al que se le administró sulfadiazina como tratamiento (1,35). Evaluando los resultados obtenidos, se descubrió que la titulación del cóctel de fagos había disminuido significativamente durante el proceso de fabricación y además las bacterias eran resistentes a bajas dosis de fagos (1, 14).

Paralelamente, el 2 de junio de 2017 se inició un ensayo clínico aleatorio y doble ciego de fase II/III en el Centro Nacional de Urología de Tbilisi (Georgia), con número de registro de ClinicalTrials.gov NCT03140085, en el que se comparó la eficacia del tratamiento de infecciones del tracto urinario con el cóctel comercial Pyophage vía intravesical, frente al tratamiento convencional con antibióticos. Este ensayo se dividió en dos etapas, en la primera de las cuales se seleccionaron, entre 130 pacientes que se iban a someter a una resección transuretral de la próstata, 9 que presentaban un número $\geq 10^4$ ufc/ml de los patógenos *S. aureus*, *E. coli*, *Streptococcus sp.*, *P. aeruginosa* o *Proteus mirabilis* en su cultivo de orina, para someterse a la terapia fágica. Después de la terapia, los títulos de los patógenos disminuyeron en seis de los nueve pacientes y además no se detectaron efectos adversos (1,3,21).

En 2018 se efectuó otro ensayo de fase I, cruzado, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo. Participaron en este ensayo 32 adultos que presentaban molestias gastrointestinales de leves a moderadas. Este estudio se basó en el importante papel que tiene el microbiota intestinal en la salud humana, y por lo tanto, una afección de dicha microbiota puede conducir al padecimiento de una enfermedad, por lo que la modulación y eliminación de microorganismos perjudiciales puede tener efectos beneficiosos sobre los pacientes con trastornos intestinales (15).

En este estudio, se administró a los pacientes unas cápsulas que contenían cuatro cepas de bacteriófagos dirigidas a patógenos gastrointestinales ya identificados durante veintiocho días y se demostró que esta terapia alternativa era segura y bien tolerada, reduciendo los dolores y restableciendo la función gástrica normal, pero ineficaz en la disminución del estado de inflamación gastrointestinal. Por tanto, se podría especular en su utilización como prebióticos (1).

Por último, se estima que en Junio de 2020 se inicie un ensayo de fase II en el Hospital Universitario de Nimes (Francia), con número de registro de ClinicalTrials.gov NCT02664740, en el que se comparará la eficacia de un tratamiento estándar asociado a un cóctel tópico de fagos antiestafilocócicos frente al tratamiento estándar asociado a un placebo para úlceras del pie diabético infectadas por *S. aureus* resistente a meticilina, midiendo los resultados por la reducción de la superficie de la herida a las 12 semanas de iniciarse el tratamiento (1).

4.3.2 Tratamientos recientes con resultados positivos

A continuación, se describen algunos ejemplos de casos recientes en los que se ha aplicado, con mayor o menor éxito, un tratamiento de fagoterapia, alternativo al tratamiento con antibióticos:

En Francia, un paciente de 80 años que presentaba infecciones recurrentes de prótesis articular por *S. aureus*, además de infecciones por *E. coli* multirresistente recibió tratamientos repetidos con diversos antibióticos. Tras varias recaídas, se decidió suspender el tratamiento con antibióticos y la Agencia Nacional Francesa de Seguridad de los Medicamentos y productos sanitarios (ANSM) autorizó el primer tratamiento con fagoterapia. La empresa Pherecydes Pharma preparó un cóctel de fagos dirigidos a las cepas de *E. coli* y *S. aureus*, que fue administrado conjuntamente con daptomicina, amoxicilina y clindamicina. Tras la administración, no se observaron signos de infección durante los seis meses siguientes (3, 14).

Por otro lado, en el año 2016, un paciente de 61 años desarrolló una septicemia causada por una cepa de *P. aeruginosa* que era únicamente sensible a colistina. El tratamiento con antibióticos unido a afecciones previas del paciente desembocó en una lesión renal grave, por lo que se recurrió a la terapia fágica. Concretamente, se administró un cóctel de dos fagos por vía intravenosa y se

realizó irrigación tópica de las heridas, en intervalos de seis y ocho horas respectivamente. El tratamiento tuvo efectos positivos inmediatos, restableciéndose la función renal. A pesar de los resultados positivos, el paciente finalmente murió cuatro meses después debido a una sepsis producida por *Klebsiella pneumoniae* (1, 3, 13).

En 2017 se informó del primer caso exitoso en el que se utilizó terapia fágica intravenosa e intracavitaria dirigida a una infección sistémica producida por bacterias multirresistentes. El paciente era un hombre diabético, de 68 años de edad, que presentaba una pancreatitis necrotizante complicada por una infección de *A. baumannii* multirresistente que no respondía a la terapia convencional con antibióticos. El tratamiento consistió en la administración de cócteles fágicos de manera secuencial, para evitar la aparición de resistencias a estos fagos. La cepa bacteriana causante de la infección se probó contra bibliotecas fágicas preestablecidas, específicas de *A. Baumannii*. Fue, por lo tanto, un tratamiento personalizado y que resultó bien tolerado por el paciente (1, 12).

En 2018, un hombre de 76 años de edad se sometió a una cirugía de reemplazo del arco aórtico y, posteriormente, se le diagnosticó una infección por *P. aeruginosa* multirresistente del injerto que se le había realizado. Como no era posible realizar una cirugía de sustitución del injerto, debido a su alto riesgo, y el tratamiento con ceftazidima intravenosa no resultó efectivo, se utilizó la fagoterapia como tratamiento alternativo. Se aplicó simultáneamente, por vía intracavitaria, un fago OMKO1 y ceftazidima. El tratamiento fue bien tolerado y la infección por *P. aeruginosa* retrocedió sin posterior recurrencia (1, 9).

Recientemente, en el estado de Tejas, en EEUU, se ha desarrollado un producto que se denomina PhagoBioDerm compuesto por bacteriófagos, antibióticos y enzimas proteolíticas que se usa tanto para la profilaxis como para el tratamiento de infecciones bacterianas. El producto ha demostrado resultados muy prometedores en el tratamiento de úlceras de difícil curación por la pobre irrigación, así como en la erradicación de cepas multirresistentes de *S. aureus* en pacientes con graves lesiones de piel, así como en el tratamiento de la enfermedad periodontal (4).

Por último, también en Estados Unidos, se aprobó la aplicación de un cóctel de fagos en investigación, fabricado en Fort Detrick (Centro de Investigación Médica Naval de Frederick), para tratar a un varón de 77 años que presentaba un trauma cerebral y que, tras someterse a una craniectomía, presentaba una infección intracraneal postoperatoria por *A. baumannii* multirresistente. El cóctel de fagos fue administrado por vía intravenosa y localmente, y la infección remitió, aunque los resultados no fueron concluyentes, ya que los cultivos realizados inmediatamente antes de la administración de los fagos habían sido negativos (4, 22).

4.3.3 Centros donde se trabaja actualmente en o con fagoterapia

Actualmente existen múltiples empresas o centros dedicados a la producción, investigación y comercialización de productos que contienen fagos. La mayoría de estas empresas enfocan sus productos al tratamiento de enfermedades causadas por bacterias. En la Tabla 2 se enumeran estas empresas diferenciadas en función de la actividad que realizan (23).

Tabla 2. Principales centros y/o empresas que trabajan en, o con, fagoterapia		
Actividad	Empresas/Centros	Localización
Investigación y desarrollo preclínico	Adaptative Phage Therapeutics	Estados Unidos
	AmpliPhi Biosciences	Estados Unidos
	C3J Therapeutics	Estados Unidos
	Enbiotix	Estados Unidos
	Evolution Biotechnologies	Gran Bretaña
	InnoPhage	Portugal
	iNtODEWorld	Corea del Sur
	Intralytix	Estados Unidos
	Locus Biosciences	Estados Unidos
	Phagomed	China
	Pherecydes Pharma	Francia
	Technophage	Portugal
Investigación y desarrollo preclínico de fagos no autoreplicativos	Eligo Bioscience	Francia
	Pylum Biosciences	Estados Unidos
	Enbiotix	Estados Unidos
	Phico Therapeutics	Gran Bretaña
Principalmente, distribución, e investigación y desarrollo, en menor medida	Biochimpharm	Georgia
	Imbio	Rusia
	Microgen	Rusia
Realizan tratamientos basados en fagoterapia	Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics	Estados Unidos
	Eliava Phage Therapy Center	Georgia
	Phage Therapy Unit	Polonia
	Phage International	Estados Unidos
Control biológico mediado por fagos	ACDPharma	Noruega
	APS Biocontrol	Gran Bretaña
	Ecolyse	Estados Unidos
	Epibiome	Estados Unidos
	Fixed Phage	Gran Bretaña
	InnoPhage	Portugal
	Intralytix	Estados Unidos
	Omnilytics	Estados Unidos
	Phage Biotech	Israel
	PhageGuard/Microeos	Holanda
	Phagelux	China
	Proteon Pharmaceuticals	Holanda
	Technophage	Portugal
Uso diagnóstico (detección de bacterias)	GeneWeave	Estados Unidos
	Micromensio	Canadá
	Sample6	Estados Unidos

5. CONCLUSIONES

1. Desde poco después de su descubrimiento, se consideró la posibilidad del uso de los bacteriófagos como agentes quimioterapéuticos antibacterianos, aunque esta posibilidad no fue suficientemente explorada en su momento como consecuencia del desarrollo de la antibioterapia.
2. El incremento del número de bacterias resistentes a los antibióticos y la aparición de cepas multirresistentes a los mismos ha renovado, en las últimas décadas, el interés por el empleo de los bacteriófagos como alternativa a la antibioterapia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas de origen bacteriano.
3. Los ensayos clínicos llevados a cabo hasta la fecha, unidos a diversas aplicaciones terapéuticas ya ensayadas en distintos países, han demostrado la eficacia del empleo de bacteriófagos, de cócteles de varios de ellos o de combinaciones de bacteriófagos y antibióticos como agentes terapéuticos antibacterianos.
4. A pesar de que las ventajas que supone la utilización de los fagos como alternativa terapéutica a los antibióticos superan a los inconvenientes, todavía quedan ciertas limitaciones e incógnitas por resolver para su empleo generalizado con este fin. Los datos recabados durante las últimas décadas dan especial importancia al momento y la vía de administración de los fagos y a la necesidad de una identificación previa del patógeno al que se dirige el tratamiento, de forma específica, para conseguir resultados individualizados positivos.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Gordillo Altamirano, F. L., & Barr, J. J. Phage Therapy in the Postantibiotic Era. *Clinical microbiology reviews* [Internet]. 2019 [citado 3 Mar 2020]; 32(2), e00066-18.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6431132/>.
2. Reina, J., & Reina, N. Fagoterapia ¿una alternativa a la antibioticoterapia? *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia* [Internet]. 2018 [citado 3 Mar 2020]; 31(2), 101–104.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159377/>.
3. Romero-Calle, D., Guimarães Benevides, R., Góes-Neto, A., & Billington, C. Bacteriophages as Alternatives to Antibiotics in Clinical Care. *Antibiotics (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2019 [citado 3 Mar 2020] 8(3), 138.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6784059/>.
4. González Villa, T. Los enzibióticos como agentes terapéuticos antibacterianos y antifúngicos. 2010. Real Academia de Farmacia de Galicia (Discurso de Ingreso)
5. Pires, D. P., Cleto, S., Sillankorva, S., Azeredo, J., & Lu, T. K. Genetically Engineered Phages: a Review of Advances over the Last Decade. *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR* [Internet]. 2016 [citado 4 mar 2020]; 80(3), 523–543.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4981678/>.
6. Fernández, L., Gutiérrez, D., García, P., & Rodríguez, A. (2019). The Perfect Bacteriophage for Therapeutic Applications-A Quick Guide. *Antibiotics (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2019 [citado 4 Mar 2020]; 8(3), 126.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6783975/>.
7. Taati Moghadam, M., Amirmozafari, N., Shariati, A., Hallajzadeh, M., Mirkalantari, S., Khoshbayan, A., & Masjedian Jazi, F. How Phages Overcome the Challenges of Drug Resistant Bacteria in Clinical Infections. *Infection and drug resistance* [Internet]. 2020 [citado 10 Mar 2020]; 13, 45–61.
Disponible en: <https://www.dovepress.com/how-phages-overcome-the-challenges-of-drug-resistant-bacteria-in-clini-peer-reviewed-fulltext-article-IDR>.
8. Bruttin A, Brüssow H. Human volunteers receiving Escherichia coli phage T4 orally: a safety test of phage therapy. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2005 [citado 15 Mar 2020]; 49(7), 2874-2878.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1168693/>.
9. 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 Health* [Internet]. 2018 [citado 15 Mar 2020]; 60–66.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5842392/>.
10. Criscuolo E, Spadini S, Lammanna J, Ferro M, Burioni R. Bacteriophages and their immunological applications against infectious threats. *J Immunol Res* [Internet]. 2017 [citado 14 Mar 2020]; 4.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5412166/>.

11. 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* [Internet]. 2009 [citado 13 Mar 2020]; 34, 349–357.

Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1749-4486.2009.01973.x>.

12. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, Hernandez-Morales A, Lancaster J, Lessor L, Barr JJ, Reed SL, Rohwer F, Benler S, Segall AM, Taplitz R, Smith DM, Kerr K, Kumaraswamy M, Nizet V, Lin L, McCauley MD, Strathdee SA, Benson CA, Pope RK, Leroux BM, Picel AC, Mateczun AJ, Cilwa KE, Regeimbal JM, Estrella LA, Wolfe DM, Henry MS, Quinones J, Salka S, Bishop-Lilly KA, Young R, Hamilton T. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017 [citado 20 Mar 2020]; 61(10):00954-17.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5610518/>.

13. Jennes S, Merabishvili M, Soentjens P, Pang KW, Rose T, Keersebilck E, Soete O, François P-M, Teodorescu S, Verween G, Verbeken G, De Vos D, Pirnay J-P. Use of bacteriophages in the treatment of colistin-only-sensitive *Pseudomonas aeruginosa* septicaemia in a patient with acute kidney injury—a case report. *Critical Care* [Internet]. 2017 [citado 25 Mar 2020]; 21:129. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5460490/>.

14. Jault P, Leclerc T, Jennes S, Pirnay JP, Que YA, Resch G, Rousseau AF, Ravat F, Carsin H, Le Floch R, Schaal JV, Soler C, Fevre C, Arnaud I, Bretaudeau L, Gabard J. 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* [Internet]. 2018 [citado 1 Abr 2020]; 19:35–45.

Disponible en: <http://www.thelancet.com/retrieve/pii/S1473309918304821>

15. Gindin M, Febvre HP, Rao S, Wallace TC, Weir TL. Bacteriophage for gastrointestinal health (PHAGE) study: evaluating the safety and tolerability of supplemental bacteriophage consumption. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2018 [citado 25 Mar 2020]; 29:1–8. Disponible: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07315724.2018.1483783?journalCode=uacn20>

16. Abedon ST, Garcia P, Mullany P, Aminov R., Phage therapy: past, present and future. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 [citado 25 Mar 2020]; 8:981

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471325/>

17. Dufour N, Delattre R, Ricard JD, Debarbieux L. The lysis of pathogenic *Escherichia coli* by bacteriophages releases less endotoxin than by β -lactams. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 [citado 26 Mar 2020]; 64:1582-8.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5434335/>.

18. Cisek AA, Dabrowska I, Gregorczyk KP, Wyzewski Z. Phage therapy in bacterial infections treatment: one hundred years after the discovery of bacteriophages. *Curr Microbiol* [Internet]. 2017 [citado 26 Mar 2020]; 74(2):277-283.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5243869/>.

19. Debarbieux L, Pirnay JP, Verbeken G, De Vos D, Merabishvili M, Huys I et al. . A bacteriophage journey at the European Medicines Agency. *FEMS Microbiol Lett* [Internet]. 2016 [citado 29 Mar 2020]; 363(2): fnv225.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5812529/>

20. Wittebole X, De Roock S, Opal SM. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. *Virulence* [Internet]. 2014 [citado 29 Mar 2020]; 5(1):226-235.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916379/>

21. Ujmajuridze, A., Chanishvili, N., Goderdzishvili, M., Leitner, L., Mehnert, U., Chkhotua, A., Kessler, T. M., & Sybesma, W. Adapted Bacteriophages for Treating Urinary Tract Infections. *Frontiers in microbiology* [Internet]. 2018 [citado 11 Abr 2020]; 9, 1832. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6090023/>.

22. Rose T., Verbeken G., De Vos D., Merabishvili M., Vaneechoutte M., Lavigne R., Jennes S., Zizi M., Pirnay J.P. Experimental phage therapy of burn wound infection: difficult first steps. *Int. J. Burns Trauma* [Internet]. 2014 [citado 13 Abr 2020]; 4(2) :66–73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212884/>.

23. T. Abedon S. Phage Companies [Internet]. [companies.phage.org](http://www.companies.phage.org). 2018 [citado 19 abril 2020]. Disponible en: <http://www.companies.phage.org>

24. Clinical Phage Therapy 2015, International Scientific Conference. Ludwik Hirsfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy. Wroclaw, Poland [Internet]; 2015 [citado 12 Abr 2020]; 13-36. Disponible en: https://www.iitd.pan.wroc.pl/opencms/export/sites/iitd/en/clinphage2015/Abstract_Book-Clinphage_2015.pdf.