

Importance of bacteriophage therapy in multidrug-resistant bacterial infections
Importancia de la terapia de bacteriófagos en infecciones bacterianas multirresistentes

Autores:

Mayorga-Morales, Diana Cristina
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico
Ambato– Ecuador



dmayorga2052@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0008-8014-4405>

De la Torre-Fiallos Ana Verónica
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Licenciada en Laboratorio Clínico
Magister en Laboratorio Clínico Mención en Microbiología Clínica
Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico
Ambato-Ecuador



anavdelatorre@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0002-8668-1518>

Fechas de recepción: 16-ABR-2025 aceptación: 16-MAY-2025 publicación: 30-JUN-2025



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>



Resumen

El creciente peligro que representan las bacterias multirresistentes ha obstaculizado profundamente la efectividad de los antibióticos convencionales, subrayando la urgente necesidad de opciones terapéuticas alternativas. La terapia con fagos, definida por la aplicación de virus que atacan bacterias específicas, ha sido revitalizada como una estrategia de elección en este sentido. El objetivo de la investigación es examinar la importancia de la terapia de bacteriófagos como alternativa para el tratamiento de infecciones multirresistentes. Llevándose a cabo una revisión bibliográfica de la literatura sobre estudios clínicos y experimentales centrados en la eficacia de los bacteriófagos contra infecciones bacterianas multirresistentes. Los estudios revisados mostraron que la terapia con fagos es altamente específica en bacterias multirresistentes, a diferencia de las terapias tradicionales. Los estudios clínicos muestran un éxito terapéutico en las infecciones consideradas multirresistentes, particularmente en *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* (MRSA). El impacto de la terapia con bacteriófagos es un complemento frente a los antibióticos convencionales, por lo que, esta terapia debe ser considerada como una alternativa en el tratamiento de infecciones multirresistentes.

Palabras clave: Bacteriófagos; infecciones multirresistentes; resistencia antimicrobiana, alternativa terapéutica, fagoterapia

Abstract

The growing danger posed by multidrug-resistant bacteria has profoundly hampered the effectiveness of conventional antibiotics, underscoring the urgent need for alternative therapeutic options. Phage therapy, defined by the application of viruses that attack specific bacteria, has been revitalized as a strategy of choice in this regard. The aim of the research is to examine the importance of bacteriophage therapy as an alternative for the treatment of multidrug-resistant infections. A literature review of the literature on clinical and experimental studies focused on the efficacy of bacteriophages against multidrug-resistant bacterial infections was conducted. The studies reviewed showed that phage therapy is highly specific in multidrug-resistant bacteria, unlike traditional therapies. Clinical studies show therapeutic success in infections considered multidrug-resistant, particularly in *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* (MRSA). The impact of bacteriophage therapy is a complement to conventional antibiotics, so this therapy should be considered as an alternative in the treatment of multidrug-resistant infections.

Keywords: Phage therapy; multidrug-resistant infections; antimicrobial resistance; therapeutic alternatives; phage treatment



Introducción

La resistencia bacteriana (RB) es una de las características que poseen las bacterias para resistir o tolerar los efectos de los antibióticos (Chinemerem Nwobodo et al., 2022; Eisenreich et al., 2022). Las bacterias tienen la capacidad para soportar la actividad inhibitoria del crecimiento o la supresión de un antimicrobiano en concentraciones clínicamente establecidas, la RB es un desafío mundial creciente, en donde los antibióticos ya no tienen la eficacia suficiente en el tratamiento de las enfermedades infecciosas para las que fueron diseñados específicamente (Chinemerem Nwobodo et al., 2022). Acorde las investigaciones, se indica que el tratamiento inoportuno de las infecciones bacterianas asociadas con la resistencia a los antibióticos ocasiona por lo menos 700 000 muertes cada año en el mundo, por lo que se proyecta para el año 2050 un número estimado de 10 millones de muertes al año (Chinemerem Nwobodo et al., 2022).

Las bacterias resistentes a múltiples fármacos (MDR) producen 2.8 millones de infecciones resistentes a los antibióticos anualmente, lo que oscila alrededor de 35 000 muertes en los Estados Unidos (Van Duin & Paterson, 2020). El crecimiento de las tasas de resistencia a los antibacterianos tiene efectos negativos en todos los aspectos de la medicina moderna y complica los resultados de pacientes oncológicos, trasplantes y procedimientos quirúrgicos (Ding et al., 2023; van Duin & Paterson, 2020). Anteriormente las bacterias multirresistentes solo estaban asociadas con infecciones nosocomiales, hoy en día se han transformado en causas prevalentes de infecciones extrahospitalarias, por lo que, un brote comunitario eleva el riesgo a la población y aumenta la incidencia de infecciones causadas por este tipo de bacterias (van Duin & Paterson, 2020).

Con el uso inadecuado de los antibióticos como factor predisponente, da paso a la resistencia bacteriana, lo que amenaza el tratamiento clínico al paciente (Chinemerem Nwobodo et al., 2022; Denk-Lobnig & Wood, 2023). Debido a la administración durante un tiempo incompleto, o al utilizar cuando no se requiere, desencadena el desarrollo de multirresistencia a distintos medicamentos en un organismo (Chinemerem Nwobodo et al., 2022). Las cepas bacterianas multirresistentes pueden aparecer debido a un mecanismo biológico que otorga resistencia a diversos fármacos, en razón a la adhesión genética de diversos genes en un plásmido o cromosoma.



De la misma manera, puede ser resultado de diversas mutaciones que proporcionan resistencia a los antibióticos que evolucionan en un huésped (Chinemerem Nwobodo et al., 2022; North & Brown, 2021), una de estas mutaciones tiene la capacidad de modificar las porinas; estructuras proteicas que permite el acceso de los antibióticos a través de la pared bacteriana, provocando impermeabilidad de la célula bacteriana (Perdigão Neto et al., 2020). Otro de los mecanismos biológicos, es la alteración del sitio blanco, la inactivación enzimática, la impermeabilidad y las bombas de eflujo son otros de los mecanismos de resistencia que utilizan las bacterias (Camacho, 2023). Las bacterias pueden tener más de un mecanismo de resistencia a los antibióticos, en este caso cuando existe la coexistencia de diversos mecanismos en la misma especie bacteriana, produce bacterias multirresistentes, bacterias con resistencia extrema y panresistentes a los fármacos antimicrobianos (Treviño & Molina, 2022). Una de las características que presenta una bacteria multirresistente es la resistencia a 3 o más familias de antibióticos, en cambio una bacteria que posee resistencia extrema se define cuando presenta resistencia al menos a un antibiótico en la mayoría de las familias, con excepción en dos de ellas (Treviño & Molina, 2022).

Tomando en cuenta la problemática a nivel mundial de las resistencias bacterianas, una alternativa oportuna para el tratamiento de infecciones multirresistentes es la terapia con bacteriófagos (Chinemerem Nwobodo et al., 2022). Esta se fundamenta como una posible solución terapéutica en infecciones donde los antibióticos no tienen la eficacia correspondiente (Chinemerem Nwobodo et al., 2022).

Los fagos son virus que infectan a las bacterias para cumplir su ciclo vital, estas introducen su material en su huésped llevando un control de las funciones metabólicas para ingresar en un estado lisogénico o para continuar en un ciclo vital lítico (Cocorullo et al., 2024).

Los fagos han sido utilizados de manera reciente en algunos casos como terapia compasiva para tratar las infecciones bacterianas resistentes como es el caso de pacientes con fibrosis quística ocasionadas por *Pseudomonas aeruginosa* *Staphylococcus aureus* *Achromobacter*, *Burkholderia multivorans* y *Burkholderia dolosa*, y *Mycobacterium abscessus* (Cocorullo et al., 2024). La terapia con bacteriófagos proporciona diversas ventajas a diferencia de los tratamientos con antibióticos involucrando un tiempo corto de tratamiento y una alta especificidad (Cocorullo et al., 2024).



El objetivo de esta investigación es examinar la importancia de la terapia de bacteriófagos como alternativa para el tratamiento de infecciones multirresistentes.

Material y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica mediante una investigación minuciosa focalizada en la importancia de la terapia de bacteriófagos en infecciones bacterianas multirresistentes. En esta investigación, se utilizó un tipo de estudio observacional, descriptivo, no experimental. De esta manera, se recolectó información confiable y verídica acerca del tema de interés. Se escogió y se eliminó la información acorde a los criterios de inclusión y exclusión, según el método PRISMA.

Criterios de inclusión

- Intervalo de estudio: se incluyeron estudios científicos de relevancia clínica de los últimos años.
- Tipo de estudio: estudios experimentales, estudios clínicos, estudios de revisión bibliográfica, y estudios de revisiones sistemáticas acerca de la terapia de bacteriófagos en infecciones bacterianas multirresistentes.
- Idioma de los estudios: inglés, español y portugués.

Criterios de exclusión

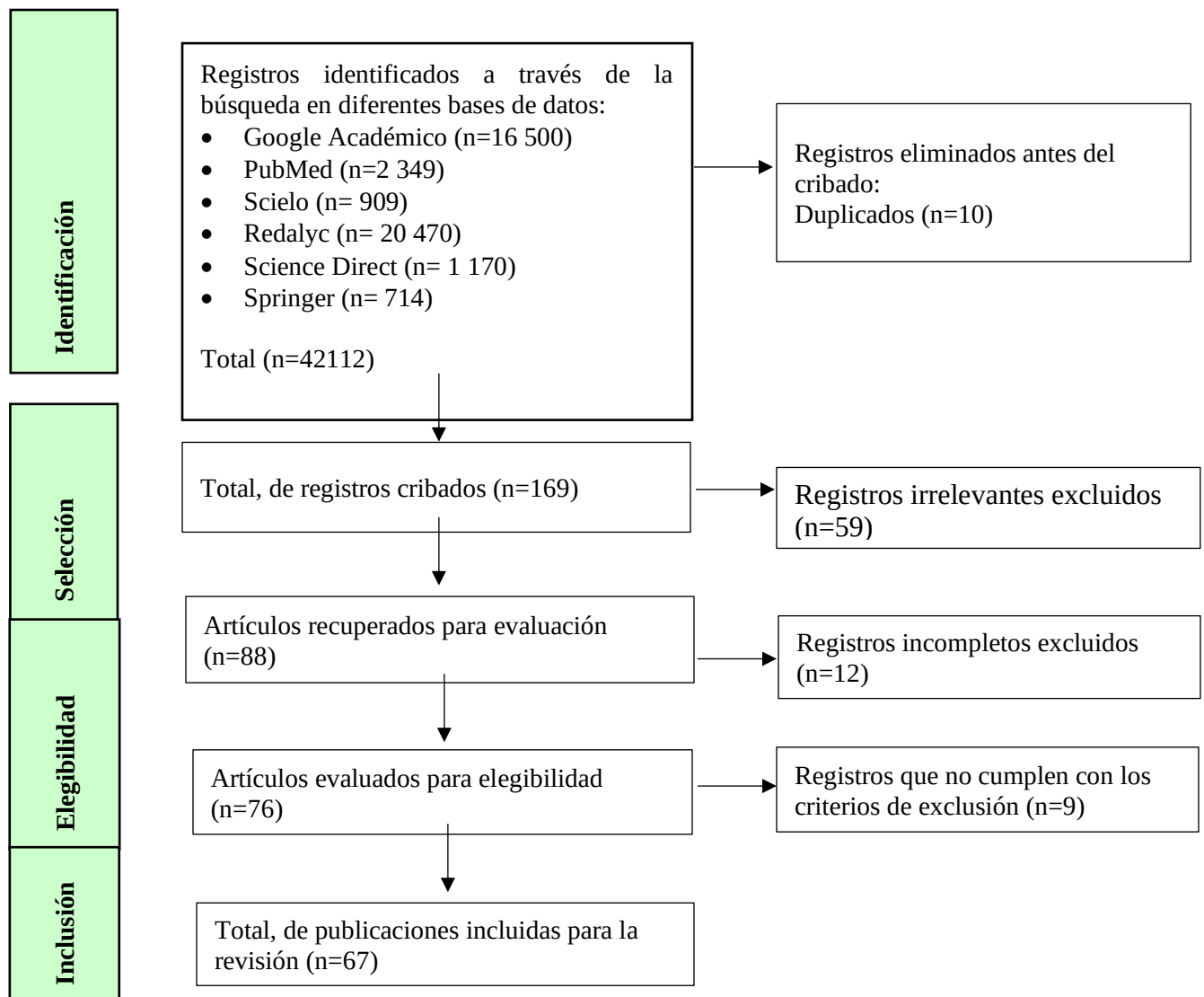
- Investigaciones que no proporcionen información suficiente acerca de la terapia de bacteriófagos en infecciones bacterianas multirresistentes.
- Se excluyó estudios científicos mayor a 10 años de publicación.
- Artículos que no tengan acceso completo, artículos incompletos.
- Artículos científicos en un idioma diferente al inglés, español o portugués.

Base de datos y palabras claves



Se llevó a cabo una indagación exhaustiva de información en las siguientes bases de datos electrónicas como: Google Académico, Medline, Scielo, Redalyc, Scopus, Science Direct, y Springer. Se utilizó palabras clave referente al tema desarrollado como: “phage therapy” “bacteriophage therapy” “multi-drug resistant infections” “terapia de fagos” “terapia de bacteriófagos” e “infecciones resistentes a múltiples fármacos”. Se utilizó los términos mencionados anteriormente de manera individual y en combinación. De la misma manera, se hizo utilizó términos boléanos como AND, OR y NOT.

Figura 1. Flujograma basado en el método Prisma



Fuente: Elaboración propia

Resultados

La resistencia antimicrobiana es un mecanismo por el cual las bacterias tienen la capacidad de neutralizar la eficacia de los antibióticos (Aslam et al., 2021; Ruiz et al., 2021). Este fenómeno representa la evolución de los microorganismos vivos en su capacidad por adaptarse en un ambiente hostil (Ruiz et al., 2021). La resistencia a los antibióticos sucede cuando los fármacos eficientes se transforman ineficaces debido a las alteraciones genéticas o mutaciones cromosómicas. Las bacterias que son resistentes a diversos tipos de antibióticos se denominan bacterias resistentes a múltiples tipos de antibióticos o superbacterias (H. Yu et al., 2021).

El manejo incorrecto de antimicrobianos en la medicina humana, veterinaria, agricultura y acuicultura, junto a la deficiencia de medidas de prevención, control de infecciones, diagnósticos microbiológicos tardíos, tratamientos incompletos, ausencia de nuevos antimicrobianos, y las deficiencias en saneamiento, predisponen la resistencia a los antimicrobianos, problema que amenaza la salud y la supervivencia humana, lo cual incrementa la carga económica para la población y para los pacientes (H. Yu et al., 2021).

Las bacterias tienen la capacidad de desarrollar resistencia de manera primaria o secundaria. La resistencia primaria aparece producto a mutaciones espontáneas y puede presentarse sin contacto previo con el antibiótico, este tipo de resistencia esta codificada de manera cromosómica, y no se transmite a otras cepas bacterianas (Urban et al., 2022). A pesar de que la frecuencia de bacterias mutadas es relativamente mínima, en contacto con un antibiótico, las bacterias mutadas tienen ventaja sobre las poblaciones susceptibles (Urban et al., 2022). La resistencia secundaria se caracteriza por ser extracromosómica, con genes localizados en los plásmidos; pequeñas moléculas circulares de ADN que están en el citoplasma (Huemer et al., 2020; Urban et al., 2022). Los plásmidos están compuestos por genes de resistencia a diversos antibióticos, y a la vez pueden transferir estos genes entre células bacterianas a través de la conjugación y transducción. En el proceso de conjugación, los plásmidos se

transmiten por contacto directo entre las células bacterianas mediante cadenas proteicas (Huemer et al., 2020; Urban et al., 2022).

Las bacterias desarrollan resistencia a los antibióticos a través de diversos mecanismos que pueden ser los siguientes: inactivación del antibiótico, alteración del blanco, mecanismo de eflujo y limitación de la absorción de fármacos (Huemer et al., 2020).

Mecanismos de resistencia bacteriana

Inactivación del antibiótico

La inactivación del antibiótico consiste en inactivar su capacidad efectiva en los microorganismos patógenos. Las dos maneras que utilizan las bacterias son: la degradación del antibiótico y la ruptura de enlaces químicos del antibiótico. El proceso de inactivación del antibiótico desencadena en una actividad antimicrobiana mínima de efecto (Ahmad et al., 2023) . En este contexto, las bacterias degradan el fármaco mediante enzimas como: betalactamasas, esterazas o fosfomicinasas (Ahmad et al., 2023; Ruiz et al., 2021).

Las β -lactamasas son enzimas que degradan el anillo β -lactámico, estructura esencial en la familia de antibióticos que comprenden a las penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos. La hidrólisis inhibe la adherencia del antibiótico con las proteínas de unión a penicilina (PBPs); moléculas importantes para la síntesis de la pared bacteriana. De la misma manera, las esterazas, son enzimas que se encargan en hidrolizar el anillo lactónico, estructura química que se encuentra en los macrólidos como la eritromicina y la azitromicina (Egorov et al., 2018). Del mismo modo, las fosfomicinasas, son enzimas que degradan a la fosfomicina y las cloranfenicol acetiltransferasas (Belay et al., 2024). Estas enzimas inactivan la efectividad del antibiótico (Egorov et al., 2018).

Las familias de antibióticos que están implicados en la inactivación del antibiotico son los aminoglucósidos como la gentamicina y la tobramicina; y los anfenicoles que comprende al cloranfenicol (Liu et al., 2018).

Alteración del sitio diana

Resulta cuando los antibióticos se adhieren a un sitio específico en las bacterias, denominado sitio diana alterando la actividad normal. La alteración del sitio diana hace que las bacterias se conviertan en resistentes a algunos antibióticos (Ahmad et al., 2023; Escolà et al., 2020).



La modificación puede ser ocasionada por enzimas constitutivas e inducibles sintetizadas por las bacterias (Ahmad et al., 2023; Escolà et al., 2020).

Las familias de antibióticos que conforman dentro de este mecanismo son los siguientes: glicopéptidos (vancomicina, teicoplanina); macrólidos, lincosamidas y estreptogramina; tetraciclinas (doxiciclina, tigeciclina); aminoglucósidos (gentamicina, amikacina), fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina); rifamicinas (rifampicina); oxazolidinonas (linezolid) y lipopeptídicos (daptomicina). (Ahmad et al., 2023; Huemer et al., 2020; Rizwan et al., 2024).

Mecanismo de eflujo

Las proteínas de la bomba de eflujo tienen la capacidad de ocasionar resistencia intrínseca en las bacterias. Aquel mecanismo de resistencia se produce en la mayoría de antimicrobianos de eflujo activo. La expulsión de antibióticos, compuestos químicos y elementos distintos son expulsados bombas de eflujo bacterianas, que son proteínas no específicas que cumplen esa función. Esta capacidad que tienen las bacterias de expulsar sustancias nocivas hace que el fármaco sea liberado sin la necesidad de ser alterado o descompuesto (Ahmad et al., 2023).

La función principal de estas bombas es eliminar las moléculas nocivas de las bacterias, y muchas de ellas pueden transportar una amplia gama de compuestos. La capacidad de resistencia de la mayoría de estas bombas está controlada por la fuente de carbono disponible (Asenjo et al., 2021). Los antibióticos más frecuentes que participan como resistentes en el mecanismo de eflujo son: las tetraciclinas, los macrólidos, las fluoroquinolonas, el cloranfenicol, la rifampicina, y las lincosamidas (Gaurav et al., 2023).

Limitación de la absorción de fármacos

Las bacterias tienen la capacidad de ser resistentes a diversos fármacos, limitando la captación del efecto antimicrobiano en el sitio diana. En este contexto, los lipopolisacáridos (LPS) cumplen la función de proteger a las bacterias gramnegativas de sustancias nocivas, actuando como una barrera física. Las estructuras bacterianas que forman parte de este mecanismo de resistencia son: las porinas, la cápsula bacteriana, el peptidoglicano espeso y

las alteraciones en la carga de superficie. Las estructuras bacterianas implicadas en el mecanismo de resistencia que limitan al fármaco son: las porinas, la cápsula bacteriana, el peptidoglicano espeso, y los cambios en la carga de superficie (Ahmad et al., 2023).

Porinas

Las porinas son estructuras proteicas transmembrana de las bacterias gramnegativas que permiten el ingreso a moléculas pequeñas, que pueden incluir antimicrobianos como quinolonas, penicilinas y carbapenémicos. La reducción en el ingreso de los antibióticos al sitio de interacción se produce debido a la pérdida o reducción de las porinas (Kon & Mahendra, 2016).

Cápsula bacteriana

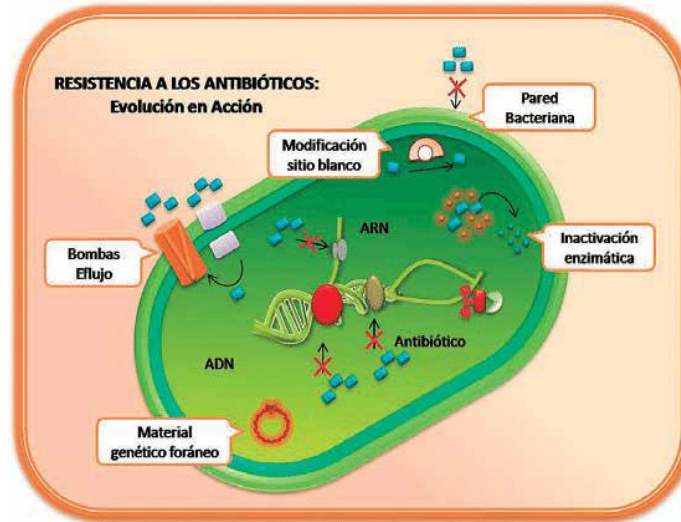
La cápsula bacteriana es una estructura externa que se ubica alrededor de la pared celular bacteriana. Se compone de polisacáridos y una fracción menor de proteínas. La resistencia antimicrobiana que implica esta estructura bacteriana, se debe a la síntesis nueva de una barrera de polisacáridos adicional obstaculizando el ingreso de los antibióticos (Wang et al., 2023).

Peptidoglicano espeso

El peptidoglicano es una macromolécula que sintetiza la pared celular bacteriana y está formada por cadenas de glucanos entrelazadas con péptidos. El peptidoglicano espeso no permite el paso de antibióticos de gran tamaño como la vancomicina (Grishin et al., 2020).

Cambios en la carga de superficie

La alteración de la carga de superficie de la membrana juega un rol importante en la interacción de cargas electrostáticas con los antibióticos, en especial con fármacos que tienen cargas positivas. La daptomicina o los péptidos antimicrobianos del hospedador pueden ser bloqueados por las bacterias, debido a que pueden cambiar su carga negativa para repeler cualquier sustancia catiónica (Modi et al., 2023).



Fuente: Kon, K. & Rai, M. (2016). Antibiotic Resistance. Mechanisms and New Antimicrobial Approaches.

Mecanismos de resistencia bacterianas según su morfología

La siguiente tabla representa las principales bacterias con morfología de cocos y bacilos, su mecanismo de resistencia antimicrobiana y los antibióticos a los cuales son resistentes.

Morfología bacteriana	Gram	Nombre de la bacteria	Mecanismo de resistencia	Resistencia al antibiótico
Cocos	Gram positivo	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Modificación de PBPs (mecA) (Murray et al., 2017).	β -lactámicos, meticilina, oxacilina (Murray et al., 2017).
Cocos	Gram positivo	<i>Enterococcus faecium</i> (VRE)	Sustitución D-Ala-D-Lac (genes vanA/vanB) (Murray et al., 2017).	Vancomicina (Murray et al., 2017).
Cocos	Gram positivo	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Alteración en PBPs (Murray et al., 2017).	Penicilina, macrólidos (Murray et al., 2017).
Cocos	Gram negativo	<i>Neisseria meningitidis</i>	Alteraciones de porinas (Murray et al., 2017).	Penicilinas, cefalosporinas (Murray et al., 2017).
Cocos	Gram negativo	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Bombas de eflujo (MtrCDE), Alteración del gen <i>penA</i> (Murray et al., 2017).	Cefalosporinas de tercera Generación (Murray et al., 2017).
Bacilos	Gram negativo	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Bombas de eflujo (MexAB-OprM) Pérdida OprD (Lorusso et al., 2022).	Carbapenémicos, quinolonas (Murray et al., 2017).
Bacilos	Gram negativo	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenemasas OXA (Müller et al., 2023) Pérdida de porinas (Gopikrishnan & George Priya Doss, 2023).	Carbapenémicos, aminoglucósidos (Murray et al., 2017).
Bacilos	Gram negativo	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Carbapenemasas (KPC, NDM) Alteración de porinas (Chen et al., 2024).	Carbapenémicos, cefalosporinas (Murray et al., 2017).
Bacilos	Gram negativo	<i>Escherichia coli</i>	Bombas de eflujo (AcrAB-TolC), β -lactamasas (Gaub & Rahman, 2023).	β -lactámicos, quinolonas (Murray et al., 2017).
Bacilos	Gram positivo	<i>Listeria monocytogenes</i>	Modificación de la membrana (Ge et al., 2022)	Cefalosporinas, tetraciclinas, macrólidos (Murray et al., 2017).

Bacilos	Gram negativo	<i>Salmonella entérica</i>	Bombas de eflujo Modificación del LPS (Yu et al., 2022)	Quinolonas, cefalosporinas (Murray et al., 2017).
Bacilos	Gram positivo	<i>Bacillus cereus</i>	Producción de β - lactamasas (Ho et al., 2022)	Penicilinas, cefalosporinas (Murray et al., 2017).
Bacilos	Gram negativo	<i>Burkholderia cepacia complex</i>	Multirresistencia por bombas de eflujo (Somprasong et al., 2021)	β -lactámicos (Becka et al., 2021).
Bacilo ácido- alcohol resistente	-	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MDR/XDR)	Mutaciones en los genes rpoB y katG (Jaramillo et al., 2018)	Rifampicina, isoniazida (Causse et al., 2015).

PBPs: proteínas de unión a penicilinas

Fuente: Elaboración propia

Bacteriófagos

Los bacteriófagos son virus que desempeñan un papel crucial en la microbiología médica, particularmente en bacterias que resisten múltiples antimicrobianos. La estructura de los bacteriófagos se compone de una cápside proteica que oculta el material genético, que puede ser ADN o ARN de doble cadena, y una cola compuesta por fibras de unión. Esta última identifica los receptores particulares en la superficie de las bacterias bacteriana (Al-Shayeb et al., 2020; Damian et al., 2021), que pueden ser lipopolisacáridos en las gramnegativas o ácidos teicoicos en las grampositivas. El papel de la cola de los bacteriófagos es inyectar el genoma en las células receptoras (Damian et al., 2021).

Los bacteriófagos representan el conjunto más abundante de organismos biológicos en la biosfera (Nick et al., 2022). Los fagos emplean máquinas moleculares de las células bacterianas para codificar sus propios genes, ya que su ADN no posee los genes requeridos para una reproducción autónoma. Los bacteriófagos poseen una gran variedad e infectan prácticamente todas las bacterias presentes (Petrov et al., 2022).



El tamaño y la estructura del genoma de los fagos pueden variar en función de cada uno de ellos. El fago T4, posee genomas bastante amplios que codifican diferentes proteínas. En cambio, el fago MS2 posee genomas de menor tamaño. El genoma de los bacteriófagos tiene la capacidad de adaptarse a distintas bacterias y a diferentes entornos, lo que les permite ser vistos como un recurso terapéutico con gran potencial en el tratamiento de infecciones bacterianas (Lenneman et al., 2021).

Ciclo de vida de los bacteriófagos

Las dos vías principales del ciclo de vida de los bacteriófagos son el ciclo lítico y el ciclo lisogénico (Strathdee et al., 2023). El ciclo lítico es un mecanismo de replicación viral en donde el fago infecta a la bacteria y transfiere su genoma, para así, tener el control de la maquinaria celular y llevar a cabo la replicación. En este proceso, se genera diversas copias virales que finalizan en la lisis bacteriana. En el ciclo lítico se produce entre 50 y 200 nuevos fagos por célula bacteriana infectada mediante la participación de las enzimas holinas y endolisinas. De la misma manera, se ha evidenciado que los fagos líticos de la familia *Myoviridae* han sido eficaces contra infecciones ocasionadas por *Pseudomonas aeruginosa* (Elois et al., 2023).

Por otra parte, el ciclo lisogénico consiste en la adición del genoma viral en el cromosoma de las bacterias, en donde se mantiene latente en condiciones inductivas. Este proceso no solo permite la permanencia del fago, sino que puede transmitir genes de virulencia. Los genes de virulencia o resistencia a los antibióticos se observan principalmente en las cepas patógenas de *Escherichia coli* O157:H7 (Erez et al., 2017).

Finalmente, la transición entre los ciclos de los bacteriófagos está modulado por el sistema arbitrium que forman parte de los sistemas moleculares. En este mecanismo, los péptidos señal reconocen la densidad de la infección para dirigirse por el mejor destino viral (Erez et al., 2017).

Ventajas y desventajas de la terapia de bacteriófagos



En la siguiente tabla se puede evidenciar las principales ventajas, desventajas, sensibilidad y especificidad de los bacteriófagos

Tabla 2. Ventajas, desventajas, sensibilidad y especificidad de los bacteriófagos en las infecciones bacterianas multirresistentes

Ventajas	Desventajas	Sensibilidad	Especificidad
Elevada especificidad (Cocorullo et al., 2024).	Espectro limitado (Cocorullo et al., 2024).	Elevada cuando hay la presencia de un hospedador específico (Cocorullo et al., 2024).	Elevada, dado que los fagos identifican a receptores bacterianos específicos (Cocorullo et al., 2024).
Capacidad de autorreplicarse en el lugar de la infección (Nick et al., 2022).	Eliminación por parte del sistema inmune (Nick et al., 2022).	Alta en el transcurso de la infección activa (Nick et al., 2022).	Alta en infecciones específicas (Nick et al., 2022).
Descomponen biofilms de origen bacteriano (Liang et al., 2023).	Probable resistencia bacteriana a los fagos (Liang et al., 2023).	De moderada a alta en biofilms bacterianos (Liang et al., 2023).	Elevada en contra bacterias formadoras de biofilm (Liang et al., 2023).
La producción es económica y sostenible al medio ambiente (Ahmad et al., 2023).	Deficiencia de una regulación estándar (Ahmad et al., 2023).	Elevada en entornos controlados (Ahmad et al., 2023).	Muy específica con bacteriófagos bien definidos (Ahmad et al., 2023).
Tiene un disminuido impacto al entorno ambiental (Urban et al., 2022).	Requerimiento de terapias personalizadas (Urban et al., 2022).	Elevada en infecciones bacterianas específicas (Urban et al., 2022).	Muy específica Disminuye la lesión colateral a la microbiota (Urban et al., 2022).

Fuente: Elaboración propia

Las ventajas más relevantes en lo que refiere a la terapia de bacteriófagos son las siguientes:

Alta especificidad y cuidado de la microbiota

Los bacteriófagos reconocen específicamente a las bacterias, este término se conoce como alta especificidad. Esta capacidad permite reducir lesiones en la microbiota del paciente, dado que el cuidado de la microbiota disminuye la disbiosis y los efectos secundarios vinculados con el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro (Wannigama et al., 2024).

Autorreplicación en el sitio de la infección

Los bacteriófagos pueden replicarse en las bacterias infectadas, permitiendo un progresivo avance de nuevos fagos en el sitio de la infección, lo que permite una respuesta terapéutica eficaz, sin la necesidad de utilizar otra dosis farmacológica (Wannigama et al., 2024).

Degradación de biofilms

Los bacteriófagos pueden descomponer biofilms, permitiendo una solución eficaz, a diferencia de los antibióticos tradicionales que no muestran efectividad. Los biofilms son comunidades bacterianas que están rodeadas por una matriz extracelular que brinda protección frente a los antibióticos (Olawade et al., 2024).

Producción económica y sostenible

La síntesis de los fagos es relativamente más económica y amigable al medio ambiente, a diferencia de los antimicrobianos tradicionales, dado que los mecanismos de producción de fagos son más simples y los recursos que utiliza son renovables (Furfaro et al., 2018).

Bajo impacto ambiental



Los bacteriófagos al ser de origen natural y a la vez específicos, no impactan en gran proporción al medioambiente, a diferencia de los antibióticos convencionales que ocasionan resistencia antimicrobiana diversas bacterias patógenas (Obando et al., 2021).

Las ventajas mencionadas anteriormente ubican a la terapia de bacteriófagos como una opción prominente en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias multirresistentes, en un periodo creciente de resistencia a los antimicrobianos.

Discusión

El aumento de infecciones bacterianas multirresistentes ha permitido descubrir novedosas alternativas terapéuticas que sean eficaces. Dentro de estas alternativas, la terapia basada en bacteriófagos ha impulsado ser una estrategia ideal en el combate de microorganismos patógenos multirresistentes a los antimicrobianos (Gurov et al., 2022)

Estudios clínicos de bacterias multirresistentes frente a la terapia con bacteriófagos.

En la siguiente tabla se representa los estudios clínicos sobre la terapia con bacteriófagos en infecciones bacterianas multirresistentes.

Tabla 3. Terapia de bacteriófagos y su efectividad en bacterias multirresistentes

Bacteria Patógena	Resistencia a Antibióticos	Mecanismo de Resistencia	Nombre del Bacteriófago	Eficacia de los bacteriófagos
<i>Escherichia coli</i> ST131	Multirresistente (MDR)	Producción de β-lactamasas de espectro extendido	Cóctel de fagos EC.W13-3, EC.W2-6, EC.W14-3	La administración de estos fagos durante 3 días consecutivos mejoró significativamente la tasa de supervivencia de los ratones infectados con <i>E. coli</i> ST131 (Shamsuzzaman et al., 2024).



Bacteria Patógena	Resistencia a Antibióticos	Mecanismo de Resistencia	Nombre del Bacteriófago	Eficacia de los bacteriófagos
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenémicos	Producción de carbapenemasas	pIsf-AB02	Los estudios <i>in vitro</i> demostraron que pIsf-AB02 exhibió una significativa actividad lítica contra cepas multirresistentes de <i>A. baumannii</i> (Sisakhtpour et al., 2022).
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Multirresistente (MDR)	Bombas de eflujo Biopelículas resistentes	ZCPA1	ZCPA1 redujo de manera significativa la carga bacteriana (Rezk et al., 2022).
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenémicos	Carbapenemasas (NDM-1)	Cóctel de Pa193, Pa204, Pa222 y Pa223	La eficacia fue del 89% en biopelículas de pacientes con rinosinusitis crónica (Chegini et al., 2020).
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Multirresistente (MDR)	Producción de carbapenemasas	Cóctel de fagos AB-Navy1, AB-Navy4, AB-Navy71, AB-Navy97, AbTP3Φ1, AC4, C1P12, C2P21, C2P24	La combinación de estos fagos condujo a la mejoría clínica de pacientes con infecciones por <i>A. baumannii</i> multirresistentes (Moghadam et al., 2020).
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Multirresistente (MDR)	Producción de β-lactamasas de espectro extendido	φ NK5	φ NK5 produjo actividad lítica contra cepas multirresistentes de <i>K. pneumoniae</i> en estudios <i>in vitro</i> (Moghadam et al., 2020).

Bacteria Patógena	Resistencia a Antibióticos	Mecanismo de Resistencia	Nombre del Bacteriófago	Eficacia de los bacteriófagos
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Multirresistente (MDR)	Producción de carbapenemasas	φkm18p	φkm18p produjo lisis de cepas multirresistentes de <i>A. baumannii</i> en estudios <i>in vitro</i> (Moghadam et al., 2020).
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Multirresistente MDR)	Producción de β-lactamasas de espectro extendido	ZCKP1	ZCKP1 mostró actividad lítica contra cepas MDR de <i>K. pneumoniae</i> en estudios <i>in vitro</i> y redujo la carga bacteriana en modelos animales (Taha et al., 2018).
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Meticilina	Alteración de la proteína de unión a penicilina (PBP2a)	Cóctel de fagos StaPh_1, StaPh_3, StaPh_4, StaPh_11, StaPh_16	Los fagos mostraron eficacia en la reducción de infecciones por MRSA en modelos animales (Aranaga et al., 2022).
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Multirresistente (MDR)	Formación de biopelículas	PEV20	La conjugación de PEV20 junto a ciprofloxacina ayudó la eliminación de biopelículas de <i>P. aeruginosa</i> en estudios <i>in vitro</i> (Chang et al., 2019).
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Multirresistente (MDR)	Producción de carbapenemasas	vB_AbaM-KARL-1	vB_AbaM-KARL-1 mostró un efecto antibacteriano mejorado en combinación a antibióticos en estudios <i>in vitro</i> (Jansen et al., 2018).

Bacteria Patógena	Resistencia a Antibióticos	Mecanismo de Resistencia	Nombre del Bacteriófago	Eficacia de los bacteriófagos
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Multirresistente (MDR)	Formación de biopelículas	ΦPan70	controló eficazmente <i>P. aeruginosa</i> en modelos de ratones infectados, disminuyendo la carga bacteriana y mejorando la supervivencia (Holguín et al., 2015).

Fuente: Elaboración propia

La fagoterapia ha mostrado ser eficiente en diversas infecciones multirresistentes de origen bacteriano. Según Aslam *et al.* (2020) la utilización de bacteriófagos en conjunto a los antimicrobianos ha mostrado resultados prometedores en infecciones urinarias causadas por *Escherichia coli* resistentes. Los hallazgos más prominentes fueron la disminución de la carga bacteriana y una recuperación optima de los síntomas clínicos. Para Law *et al.* (2019) la fagoterapia ha permitido disminuir la resistencia bacteriana y a la vez ha mejorado la fisiología pulmonar en pacientes con infecciones respiratorias causadas por la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* (Dedrick et al., 2019).

En infecciones ocasionadas por *Mycobacterium abscessus*, los fagos han mostrado mejorías clínicas cuando los antimicrobianos no fueron eficientes. Schooley *et al.* (2017) reporta que los cocteles de fagos administrados en pacientes infectados con *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos mostraron resultados prominentes, dado que se logró la erradicación del agente patógeno causal de la enfermedad.

La terapia con bacteriófagos ha prescindido ser una herramienta potencial en infecciones óseas, articulares, y de heridas crónicas, donde los antibióticos de uso común no han funcionado. Las investigaciones clínicas muestran efectividad y adaptabilidad en los fagos en ambientes complejos. Estos progresos subrayan la importancia crucial de la fagoterapia como opción terapéutica en infecciones de bacterias multirresistentes (Dedrick et al., 2019).



Conclusiones

La terapia de bacteriófagos ha demostrado ser eficiente en infecciones causadas por bacterias multirresistentes, dado que existe resultados favorables en los estudios clínicos revisados. La eficacia de esta innovadora terapia se debe tanto a su especificidad como a su adaptabilidad. La fagoterapia proporciona diversas ventajas con un impacto minoritario en la microbiota del hospedador, a diferencia de los antibióticos convencionales que generan algún tipo de resistencias antimicrobianas y alteración de la misma.

Los beneficios de la terapia con bacteriófagos son: su especificidad, la opción de diseñar un enfoque a medida y su posibilidad para abordar infecciones persistentes y recurrentes, sobre todo considerando el panorama actual de resistencia a los antibióticos.

El impacto de la terapia con bacteriófagos y su aplicación como terapia es un complemento a la acción de los antibióticos convencionales, por lo que, esta terapia debe ser considerada como una alternativa en el combate de infecciones multirresistentes.

Referencias bibliográficas

Ahmad, N., Joji, R. M., & Shahid, M. (2023). Evolution and implementation of One Health to control the dissemination of antibiotic-resistant bacteria and resistance genes: A review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 1065–1096. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2022.1065796/XML/NLM>

Al-Shayeb, B., Sachdeva, R., Chen, L. X., Ward, F., Munk, P., Devoto, A., Castelle, C. J., Olm, M. R., Bouma-Gregson, K., Amano, Y., He, C., Méheust, R., Brooks, B., Thomas, A., Lavy, A., Matheus-Carnevali, P., Sun, C., Goltsman, D. S. A., Borton, M. A., ... Banfield, J. F. (2020). Clades of huge phages from across Earth's ecosystems. *Nature*, 578(7795), 425–431. <https://doi.org/10.1038/S41586-020-2007-4>;TECHMETA=23,45;SUBJMETA=1321,171,2142,2565,326,631;KWRD=BACTERIOPHAGES,ENVIRONMENTAL+MICROBIOLOGY,METAGENOMICS

Aranaga, C., Pantoja, L. D., Martínez, E. A., & Falco, A. (2022). Phage Therapy in the Era of Multidrug Resistance in Bacteria: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4577. <https://doi.org/10.3390/IJMS23094577>

Asenjo, A., Oteo, J., & Alós, J. (2021). What's new in mechanisms of antibiotic resistance



in bacteria of clinical origin? *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica (English ed.)*, 39(6), 291–299. <https://doi.org/10.1016/J.EIMCE.2020.02.017>

- Aslam, B., Khurshid, M., Arshad, M., Muzammil, S., Rasool, M., Yasmeen, N., Shah, T., Chaudhry, T., Rasool, M., Shahid, A., Xueshan, X., & Baloch, Z. (2021). Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2021.771510>
- Aslam, S., Lampley, E., Wooten, D., Karris, M., Benson, C., Strathdee, S., & Schooley, R. (2020). Lessons learned from the first 10 consecutive cases of intravenous bacteriophage therapy to treat multidrug-resistant bacterial infections at a single center in the United States. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(9). <https://doi.org/10.1093/OFID/OFAA389>,
- Becka, S., Zeiser, E., LiPuma, J., & Papp-Wallace, K. (2021). Activity of imipenem-relebactam against multidrug- And extensively drug-resistant *Burkholderia cepacia* complex and *Burkholderia gladioli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(11). <https://doi.org/10.1128/AAC.01332-21>,
- Belay, W., Getachew, M., Tegegne, B., Teffera, Z., Dagne, A., Zeleke, T., Abebe, R., Gedif, A., Fenta, A., Yirdaw, G., Tilahun, A., & Aschale, Y. (2024). Mechanism of antibacterial resistance, strategies and next-generation antimicrobials to contain antimicrobial resistance: a review. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1444–14781. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2024.1444781/XML/NLM>
- Camacho, L. (2023). Bacterial resistance, a current crisis. *Revista Espanola de Salud Publica*, 97(1), 1–10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10541255/>
- Causse, M., Ruiz, P., Gutierrez, J., Vaquero, M., & Casal, M. (2015). New Anyplex™ II MTB/MDR/XDR kit for detection of resistance mutations in *M. tuberculosis* cultures. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 19(12), 1542–1546. <https://doi.org/10.5588/IJTL.D.15.0235>,
- Chang, R. Y. K., Das, T., Manos, J., Kutter, E., Morales, S., & Chan, H. K. (2019). Bacteriophage PEV20 and Ciprofloxacin Combination Treatment Enhances Removal of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Isolated from Cystic Fibrosis and Wound Patients. *AAPS Journal*, 21(3), 1–8. <https://doi.org/10.1208/S12248-019-0315-0/FIGURES/5>

- Chegini, Z., Khoshbayan, A., Taati, M., Farahani, I., Jazireian, P., & Shariati, A. (2020). Bacteriophage therapy against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: A review. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/S12941-020-00389-5>,
- Chen, T., Wang, Y., Chi, X., Xiong, L., Lu, P., Wang, X., Chen, Y., Luo, Q., Shen, P., & Xiao, Y. (2024). Genetic, virulence, and antimicrobial resistance characteristics associated with distinct morphotypes in ST11 carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Virulence*, 15(1). <https://doi.org/10.1080/21505594.2024.2349768>,
- Chinemerem Nwobodo, D., Ugwu, M. C., Oliseloke Anie, C., Al-Ouqaili, M. T. S., Chinedu Ikem, J., Victor Chigozie, U., & Saki, M. (2022). Antibiotic resistance: The challenges and some emerging strategies for tackling a global menace. *Journal of clinical laboratory analysis*, 36(9). <https://doi.org/10.1002/JCLA.24655>
- Cocorullo, M., Stelitano, G., & Chiarelli, L. R. (2024). Phage Therapy: An Alternative Approach to Combating Multidrug-Resistant Bacterial Infections in Cystic Fibrosis. *International journal of molecular sciences*, 25(15). <https://doi.org/10.3390/IJMS25158321>
- Damian, C., Ursu, R., & Smaranda, L. (2021). Bacteriophages-Versatile Tools of The Past and The Future. *Am J Biomed Sci & Res*, 13(3), 2021–2034. <https://doi.org/10.34297/AJBSR.2021.13.001870>
- Dedrick, R., Guerrero, C., Garlena, R., Russell, D., Ford, K., Harris, K., Gilmour, K., Soothill, J., Jacobs, D., Schooley, R., Hatfull, G., & Spencer, H. (2019). Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nature Medicine*, 25(5), 730–733. <https://doi.org/10.1038/S41591-019-0437-Z>,
- Denk-Lobnig, M., & Wood, K. B. (2023). Antibiotic resistance in bacterial communities. *Current opinion in microbiology*, 74. <https://doi.org/10.1016/J.MIB.2023.102306>
- Ding, D., Wang, B., Zhang, X., Zhang, J., Zhang, H., Liu, X., Gao, Z., & Yu, Z. (2023). The spread of antibiotic resistance to humans and potential protection strategies. *Ecotoxicology and environmental safety*, 254. <https://doi.org/10.1016/J.ECOENV.2023.114734>



- Egorov, A., Ulyashova, M., & Rubtsova, M. (2018). Bacterial Enzymes and Antibiotic Resistance. *Acta Naturae*, 10(4), 33. <https://doi.org/10.32607/20758251-2018-10-4-33-48>
- Eisenreich, W., Rudel, T., Heesemann, J., & Goebel, W. (2022). Link Between Antibiotic Persistence and Antibiotic Resistance in Bacterial Pathogens. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2022.900848>
- Elois, M., Silva, R., Pilati, G., Rodríguez, D., & Fongaro, G. (2023). Bacteriophages as Biotechnological Tools. *Viruses*, 15(2), 349. <https://doi.org/10.3390/V15020349>
- Erez, Z., Steinberger-Levy, I., Shamir, M., Doron, S., Stokar-Avihail, A., Peleg, Y., Melamed, S., Leavitt, A., Savidor, A., Albeck, S., Amitai, G., & Sorek, R. (2017). Communication between viruses guides lysis-lysogeny decisions. *Nature*, 541(7638), 488–493. <https://doi.org/10.1038/NATURE21049>,
- Escolà, L., Arcos, I., & Almirante, B. (2020). New antibiotics for the treatment of infections by multidrug-resistant microorganisms. *Medicina clinica*, 154(9), 351–357. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2019.11.002>
- Furfaro, L., Payne, M., & Chang, B. (2018). Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2018.00376/PDF>
- Gauba, A., & Rahman, K. (2023). Evaluation of Antibiotic Resistance Mechanisms in Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics*, 12(11). <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS12111590>,
- Gaurav, A., Bakht, P., Saini, M., Pandey, S., & Pathania, R. (2023). Role of bacterial efflux pumps in antibiotic resistance, virulence, and strategies to discover novel efflux pump inhibitors. *Microbiology*, 169(5), 001333. <https://doi.org/10.1099/MIC.0.001333>
- Ge, H., Wang, Y., & Zhao, X. (2022). Research on the drug resistance mechanism of foodborne pathogens. *Microbial Pathogenesis*, 162. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105306>
- Gopikrishnan, M., & George Priya Doss, C. (2023). Molecular docking and dynamic approach to screen the drug candidate against the Imipenem-resistant CarO porin in *Acinetobacter baumannii*. *Microbial Pathogenesis*, 177.

- <https://doi.org/10.1016/J.MICPATH.2023.106049>,
Grishin, A., Karyagina, A., Vasina, D., Vasina, I., Gushchin, V., & Lunin, V. (2020). Resistance to peptidoglycan-degrading enzymes. *Critical reviews in microbiology*, 46(6), 703–726. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1825333>
Ho, T., Nauta, K., Luhmann, E., Radoshevich, L., & Ellermeier, C. (2022). Identification of the Extracytoplasmic Function σ Factor σ P Regulon in *Bacillus thuringiensis*. *mSphere*, 7(1). <https://doi.org/10.1128/MSPHERE.00967-21>,
Holguín, A. V., Rangel, G., Clavijo, V., Prada, C., Mantilla, M., Gomez, M. C., Kutter, E., Taylor, C., Fineran, P. C., Barrios, A. F. G., & Vives, M. J. (2015). Phage Φ Pan70, a Putative Temperate Phage, Controls *Pseudomonas aeruginosa* in Planktonic, Biofilm and Burn Mouse Model Assays. *Viruses* 2015, Vol. 7, Pages 4602-4623, 7(8), 4602–4623. <https://doi.org/10.3390/V7082835>
Huemer, M., Mairpady Shambat, S., Brugger, S., & Zinkernagel, A. (2020). Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO reports*, 21(12). <https://doi.org/10.15252/EMBR.202051034>
Jansen, M., Wahida, A., Latz, S., Krüttgen, A., Häfner, H., Buhl, E. M., Ritter, K., & Horz, H. P. (2018). Enhanced antibacterial effect of the novel T4-like bacteriophage KARL-1 in combination with antibiotics against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Scientific Reports* 2018 8:1, 8(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32344-y>
Jaramillo, L., Tarazona, D., Levano, K., Galarza, M., Cáceres, O., Becker, M., & Guio, H. (2018). A rapid identification technique for drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates using mismatch specific cleavage enzyme. *Bioinformation*, 14(7), 404–407. <https://doi.org/10.6026/97320630014404>
Kon, K., & Mahendra, R. (2016). Antibiotic Resistance Mechanisms and New Antimicrobial Approaches. En *Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches* (1a ed.). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803642-6.00018-6>
Law, N., Logan, C., Yung, G., Furr, C., Lehman, S. M., Morales, S., Rosas, F., Gaidamaka, A., Bilinsky, I., Grint, P., Schooley, R., & Aslam, S. (2019). Successful adjunctive use of bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis patient. *Infection*, 47(4), 665–668.



<https://doi.org/10.1007/S15010-019-01319-0>,

- Lenneman, B., Fernbach, J., Loessner, M., Lu, T., & Kilcher, S. (2021). Enhancing phage therapy through synthetic biology and genome engineering. *Current Opinion in Biotechnology*, 68, 151–159. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.11.003>
- Liang, S., Qi, Y., Yu, H., Sun, W., Raza, S., Alkhorayef, N., Alkhalil, S., Salama, E., & Zhang, L. (2023). Bacteriophage Therapy as an Application for Bacterial Infection in China. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 12(2). <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS12020417>
- Liu, Y., Li, R., Xiao, X., & Wang, Z. (2018). Molecules that Inhibit Bacterial Resistance Enzymes. *Molecules* 2019, Vol. 24, Page 43, 24(1), 43. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES24010043>
- Lorusso, A., Carrara, J., Barroso, C., Tuon, F., & Faoro, H. (2022). Role of Efflux Pumps on Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24). <https://doi.org/10.3390/IJMS232415779>,
- Modi, S., Gaur, S., Sengupta, M., & Singh, M. (2023). Mechanistic insights into nanoparticle surface-bacterial membrane interactions in overcoming antibiotic resistance. *Frontiers in microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2023.1135579>
- Moghadam, M. T., Khoshbayan, A., Chegini, Z., Farahani, I., & Shariati, A. (2020). Bacteriophages, a New Therapeutic Solution for Inhibiting Multidrug-Resistant Bacteria Causing Wound Infection: Lesson from Animal Models and Clinical Trials. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 1867. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S251171>
- Müller, C., Reuter, S., Wille, J., Xanthopoulou, K., Stefanik, D., Grundmann, H., Higgins, P., & Seifert, H. (2023). A global view on carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *mBio*, 14(6). <https://doi.org/10.1128/MBIO.02260-23>,
- Murray, P., Rosenthal, K., & Pfaller, M. (2017). Microbiologia médica. En Elsevier. Elsevier.
- Nick, J., Dedrick, R., Gray, A., Vladar, E., Smith, B., Freeman, K., Malcolm, K., Epperson, L., Hasan, N., Hendrix, J., Callahan, K., Walton, K., Vestal, B., Wheeler, E., Rysavy, N., Poch, K., Caceres, S., Lovell, V., Hisert, K., ... Davidson, R. (2022). Host and pathogen response to bacteriophage engineered against *Mycobacterium abscessus* lung



- infection. *Cell*, 185(11), 1860-1874.e12. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2022.04.024>
- North, O. I., & Brown, E. D. (2021). Phage-antibiotic combinations: a promising approach to constrain resistance evolution in bacteria. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1496(1), 23–34. <https://doi.org/10.1111/NYAS.14533>
- Obando, L., Rodríguez, A., & Castro, J. (2021). An in depth analysis of bacteriophage therapy in the medical field: advantages, limitations and future challenges. *Journal of Anesthesia & Critical Care: Open Access*, Volume 13(Issue 4), 145–148. <https://doi.org/10.15406/JACCOA.2021.13.00486>
- Olawade, D., Fapohunda, O., Egbon, E., Ebiesuwa, O., Usman, S., Faronbi, A., & Fidelis, S. (2024). Phage therapy: A targeted approach to overcoming antibiotic resistance. *Microbial Pathogenesis*, 197, 107088. <https://doi.org/10.1016/J.MICPATH.2024.107088>
- Perdigão Neto, L. V., Oliveira, M. S., Orsi, T. D. A., Prado, G. V. B. do, Martins, R. C. R., Leite, G. C., Marchi, A. P., Lira, E. S. A. de, Côrtes, M. F., Espinoza, E. P. S., Carrilho, C. M. D. de M., Boszczowski, Í., Guimarães, T., Costa, S. F., & Levin, A. S. (2020). Alternative drugs against multiresistant Gram-negative bacteria. *Journal of global antimicrobial resistance*, 23, 33–37. <https://doi.org/10.1016/J.JGAR.2020.07.025>
- Petrov, G., Dymova, M., & Richter, V. (2022). Bacteriophage-Mediated Cancer Gene Therapy. *International journal of molecular sciences*, 23(22). <https://doi.org/10.3390/IJMS232214245>
- Rezk, N., Abdelsattar, A. S., Elzoghby, D., Agwa, M. M., Abdelmoteleb, M., Aly, R. G., Fayez, M. S., Essam, K., Zaki, B. M., & El-Shibiny, A. (2022). Bacteriophage as a potential therapy to control antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection through topical application onto a full-thickness wound in a rat model. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 20(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/S43141-022-00409-1/METRICS>
- Rizwan, M., Mehmood, T., Munir, D., Sajid, M., Tahir, U., Idrees, H., & Chishti, A. (2024). Antibiotic Resistance in *Escherichia coli*: A Global Challenge for Human and Veterinary Health. *International Journal of Veterinary Science*, 1(10), 17–30. <https://doi.org/10.47278/book.CAM/2024.281>

- Ruiz, D., Quirós, M., & Cuevas, O. (2021). Los antibióticos y su impacto en la sociedad Antibiotics and their impact on society. *MediSur*, 19(3), 1–15. <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4898>
- Schooley, R., Biswas, B., Gill, J., Hernandez, A., Lancaster, J., Lessor, L., Barr, J., Reed, S., Rohwer, F., Benler, S., Segall, A., Taplitz, R., Smith, D., Kerr, K., Kumaraswamy, M., Nizet, V., Lin, L., McCauley, M., Strathdee, S., ... Hamilton, T. (2017). Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(10). <https://doi.org/10.1128/AAC.00954-17>,
- Shamsuzzaman, M., Kim, S., & Kim, J. (2024). Bacteriophage as a novel therapeutic approach for killing multidrug-resistant *Escherichia coli* ST131 clone. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1455710. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2024.1455710/BIBTEX>
- Sisakhtpour, B., Mirzaei, A., Karbasizadeh, V., Hosseini, N., Shabani, M., & Moghim, S. (2022). The characteristic and potential therapeutic effect of isolated multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* lytic phage. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 21(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S12941-022-00492-9/FIGURES/12>
- Somprasong, N., Yi, J., Hall, C., Webb, J., Sahl, J., Wagner, D., Keim, P., Currie, B., & Schweizer, H. (2021). Conservation of resistance-nodulation-cell division efflux pump-mediated antibiotic resistance in burkholderia cepacia complex and burkholderia pseudomallei complex species. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(9). <https://doi.org/10.1128/AAC.00920-21>,
- Strathdee, S., Hatfull, G., Mutalik, V., & Schooley, R. (2023). Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell*, 186(1), 17–31. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2022.11.017>
- Taha, O. A., Connerton, P. L., Connerton, I. F., & El-Shibiny, A. (2018). Bacteriophage ZCKP1: A potential treatment for *Klebsiella pneumoniae* isolated from diabetic foot patients. *Frontiers in Microbiology*, 9(SEP), 317049. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2018.02127/BIBTEX>
- Treviño, N. P., & Molina, N. B. (2022). Antibióticos: mecanismos de acción y resistencia

bacteriana. <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/136280>

- Urban, R., Marek, A., Stępień, D., Wieczorek, K., Dec, M., Nowaczek, A., & Osek, J. (2022). Antibiotic Resistance in Bacteria-A Review. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS11081079>
- Van Duin, D., & Paterson, D. L. (2020). Multidrug-Resistant Bacteria in the Community: An Update. *Infectious disease clinics of North America*, 34(4), 709–722. <https://doi.org/10.1016/J.IDC.2020.08.002>
- Wang, X., Yu, D., & Chen, L. (2023). Antimicrobial resistance and mechanisms of epigenetic regulation. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2023.1199646>
- Wannigama, D., Watanabe, S., Miyanaga, K., Kiga, K., Sasahara, T., Aiba, Y., Tan, X., Veerananarayanan, S., Thitiananpakorn, K., Nguyen, H., & Wannigama, D. (2024). *Comprehensive Review on Phage Therapy and Phage-Based Drug Development*. <https://doi.org/10.20944/PREPRINTS202408.1879.V1>
- Yu, H., Han, X., & Quiñones, P. (2021). La humanidad enfrenta un desastre: la resistencia antimicrobiana. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 20(3), 1–9.
- Yu, K., Wang, H., Cao, Z., Gai, Y., Liu, M., Li, G., Lu, L., & Luan, X. (2022). Antimicrobial resistance analysis and whole-genome sequencing of *Salmonella enterica* serovar Indiana isolate from ducks. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 28, 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.12.013>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.