

Bacteriophage therapy, an evaluation of safety and efficacy studies

Eduardo Yupanqui Apolinario¹; José Miguel Gonzales Rivasplata²; Sol A. Rodriguez¹

¹Universidad Privada del Norte, Perú, N00429472@upn.pe, sol.rodriguez@upn.pe

²Universidad Ricardo Palma, Perú, 202312678@urp.edu.pe

Abstract- This review examines phase I and II bacteriophage therapy clinical trials in MDR bacteria, analyzing their safety and efficacy in clinical studies conducted over the past seven years, from 2018 to 2024, assessing the safety and efficacy of bacteriophage therapy. The inclusion criteria for this review are detailed in the methodology. Likewise, evaluation criteria such as: type of phages used (single or bacteriophage cocktails), valency (monovalent or polyvalent), routes of administration (oral, intravenous, intraperitoneal, among others), dose and duration of treatment, follow-up times, efficacy assessment (in vitro, clinical studies), safety, and tolerability are also included. In conclusion, bacteriophage therapy reports clinical improvement in patients with severe infections, tolerability, and a lack of serious adverse events, especially in those patients who do not respond to conventional antibiotics. The results suggest that bacteriophage therapies have enormous potential for treating bacterial infections resistant to traditional antibiotics. However, the lack of clinical studies in this field hampers its standardization, highlighting the need for a multidisciplinary approach for successful clinical implementation in future studies.

Keywords-- Phage therapy, safety, bacteriophage therapy, clinical study, efficacy and safety.

Terapia con bacteriófagos, una evaluación de estudios de seguridad y eficacia

Eduardo Yupanqui Apolinario¹; José Miguel Gonzales Rivasplata²; Sol A. Rodriguez¹

¹Universidad Privada del Norte, Perú, N00429472@upn.pe, sol.rodriguez@upn.pe

²Universidad Ricardo Palma, Perú, 202312678@urp.edu.pe

Resumen— En la presente revisión se examinan ensayos clínicos de terapia de bacteriófagos en fase I y II en bacterias MDR, analizando su seguridad y eficiencia en estudios clínicos en los últimos 7 años desde el 2018 hasta el 2024 evaluando los resultados de seguridad y eficacia de la terapia con bacteriófagos. Los criterios de inclusión de esta revisión se encuentran detallados en la metodología. Asimismo, los criterios de evaluación como: el tipo de fagos usados (ínicos o cócteles de bacteriófagos), valencia (monovalentes o polivalentes), rutas de administración (vía oral, intravenosa, intraperitoneal, entre otras), dosis y duración del tratamiento, tiempos de seguimiento, valoración de la eficacia (*in vitro*, estudios clínicos), seguridad y tolerabilidad. En conclusión, la terapia con bacteriófagos reporta una mejoría clínica en pacientes con infecciones graves, la tolerabilidad y falta de eventos adversos graves especialmente en aquellos pacientes que no responden a los antibióticos convencionales. Los resultados sugieren que las terapias con bacteriófagos tienen un enorme potencial para tratar infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos tradicionales. No obstante, la falta de estudios clínicos en este campo dificulta su estandarización, destacando la necesidad de un enfoque multidisciplinario para su implementación clínica exitosa en estudios futuros.

Palabras clave — Fago terapia, seguridad, terapia con bacteriófagos, estudios clínicos, seguridad y eficacia.

I. INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos es un importante desafío de salud pública a nivel global y resalta el potencial de los bacteriófagos, depredadores naturales de las bacterias, en abordar esta problemática. Se viene desarrollando en un interés en la terapia con bacteriófagos debido al creciente problema de la resistencia a los antibióticos y los avances recientes en este campo [1]. Las bacterias multidrogoresistente (MDR) y la disminución de la eficacia de los antibióticos tradicionales, sumado a la escasa investigación sobre nuevos antibióticos, surgen alternativas para esta problemática, entre ellas, las terapias con bacteriófagos, que muestra reducción de la carga de infección bacteriana en la era post-antibióticos [2]. Asimismo, los aumentos significativos en pacientes sometidos a esta terapia experimental clínica, vienen cumpliendo con los requisitos de buenas prácticas de fabricación (GMP) en nuevos centros de fisioterapia en Europa y Estados Unidos [3].

La terapia con bacteriófagos, redescubierta en las últimas décadas por su eficacia contra bacterias MDR aborda los problemas de sistemas modernos de administración de bacteriófagos que protegen su estabilidad y aumentan su vida útil. De igual manera, las formulaciones de bacteriófagos han evolucionado desde soluciones líquidas hasta sistemas de

administración avanzados [4]. Además, la terapia con bacteriófagos en diferentes estudios muestra eficacia contra bacterias MDR, tanto de manera individual como en combinación con antibióticos. Asimismo, sus componentes celulares, como las enzimas lisina, demostraron ser muy eficaces. Sin embargo, su eficacia depende de una interacción compleja entre el tipo y cantidad de bacteriófagos, el huésped bacteriano y factores ambientales [5]. Algunas de las bacterias tratadas con terapia con bacteriófagos fueron *Staphylococcus aureus* [6], *Klebsiella pneumoniae* [7], *Campylobacter* [8], entre otras. Los casos recientes en Europa y EE.UU. han mostrado resultados prometedores en pacientes con infecciones graves. Sin embargo, las regulaciones actuales para la producción de bacteriófagos no son adecuadas, ya que están diseñadas para compuestos químicos, no biológicos. Es necesario modificar estas normas para permitir el uso clínico rutinario de bacteriófagos. Aunque pocos, algunos ensayos clínicos y casos de uso compasivo han mostrado que los bacteriófagos pueden ser seguros y eficaces. No obstante, la falta de ensayos clínicos estandarizados y los altos costos de producción GMP limitan su implementación [9]. La terapia con bacteriófagos no está registrada para uso general en los países occidentales y carece de un marco regulatorio específico dentro de la regulación de medicamentos biológicos. Por otro lado, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha permitido su uso en los EE.UU. bajo el esquema de Emergencia de Nuevos Fármacos en Investigación y ha autorizado ensayos clínicos para evaluar su seguridad y eficacia. Hasta ahora, varios productos terapéuticos han avanzado a fases clínicas I o II, y algunos programas clínicos se han completado [10]. Aunque, se discuten los estudios de casos clínicos, que suelen carecer de controles paralelos sin tratamiento con bacteriófagos. Sin embargo, se señala que los períodos prolongados de falta de éxito en los tratamientos con antibióticos seguidos de una rápida resolución de la infección con el tratamiento con bacteriófagos podrían ser indicativos de su eficacia [11]. Por otro lado, más de 70 anticuerpos derivados de bacteriófagos han ingresado en estudios clínicos, con 14 de ellos aprobados hasta el año 2020. Estos anticuerpos se utilizan en el tratamiento de diversas enfermedades, tanto cancerosas como no cancerosas [12]. No obstante, la falta de informes estandarizados sobre las posibles toxicidades asociadas con esta terapia destaca la necesidad de criterios de valoración estructurados para evaluar la seguridad y tolerabilidad de los bacteriófagos como terapias antiinfecciosas [13]. La eficacia de la terapia con bacteriófagos ha sido demostrada en diversos estudios, tanto individualmente como en combinación con antibióticos. Asimismo, existen

desafíos significativos, como la falta de regulaciones adecuadas y la necesidad de más investigación clínica, los avances recientes sugieren que los bacteriófagos podrían desempeñar un papel importante en el tratamiento de infecciones bacterianas MDR en el futuro, por este motivo el objetivo de esta revisión es analizar la metodología de los ensayos clínicos de fase I y II en bacterias MDR, evaluando su seguridad y eficiencia en estudios clínicos en los últimos 7 años desde el 2018 hasta el 2024 evaluando los resultados de seguridad y eficacia de la terapia con bacteriófagos.

II. METODOLOGÍA

Los artículos y casos clínicos consultados para esta revisión provienen de las bases de datos electrónicas Sciedirect, Pubmed y Scopus. La búsqueda se limitó solo en artículos originales, casos clínicos en cualquier idioma y publicados en los últimos 7 años (2018-2024) utilizando las palabras clave “phage therapy”, “clinical study”, “efficacy and safety” y “bacteriophage therapy”, utilizando la fórmula de búsqueda “(((humans) AND (Phage Therapy)) OR (bacteriophage therapy)) AND (clinical study)”, obteniendo un total de 11, 30, y 12 artículos científicos y 4, 5, 8 estudios clínicos respectivamente.

A. Criterio de selección

Los artículos científicos y estudios clínicos obtenidos luego de realizar la búsqueda en cada base de datos se exportaron a un libro de Microsoft Excel 2010 para su procesamiento, incluyendo la selección, eliminación de duplicados y clasificación. La evaluación de títulos y resúmenes científicos se realizó manualmente para seleccionar los artículos relevantes y posteriormente se evaluó mediante el texto completo. Solo se incluyeron artículos originales publicados en revistas de revisión por pares, que reportan estudios en humanos relacionados con el uso de bacteriófagos (fagos) o cócteles de fagos para el control del crecimiento de cepas bacterianas multirresistentes (MDR). Se excluyeron los estudios que no involucraban sujetos humanos, así como investigaciones limitadas a modelos *in vitro*, *in vivo* y *ex vivo*. Estos criterios de selección y exclusión se han utilizado para centrarse específicamente en el estudio de métodos de seguridad y eficacia de bacteriófagos o cócteles de bacteriófagos en ensayos clínicos, casos clínicos, casos en serie, desarrollados en diferentes partes a nivel mundial, en búsqueda de evidencia científica para combatir infecciones por bacterias MDR.

B. Extracción y análisis de datos

Los autores de la presente revisión, realizaron de forma independiente la recopilación de información de los artículos científicos y estudios clínicos en cada estudio seleccionado para su inclusión en la revisión sistemática, recopilando la siguiente información para su inclusión: tipos de bacteriófagos usados (únicos o cócteles de bacteriófagos), valencia (monovalentes o polivalentes), rutas de administración, dosis, duración del

tratamiento, bacteria objetivo, tiempos de seguimiento, valoración de la eficacia, seguridad y tolerabilidad. Estos datos se recuperaron directamente del texto completo, se convirtieron a las mismas unidades o en algunos casos, se infirieron del análisis gráfico.

Los datos extraídos de los artículos científicos y ensayos clínicos se condensaron en una tabla de Microsoft Excel y se resumieron mediante estadística descriptiva, utilizando gráficos y tablas de frecuencia para variables cualitativas y cuantitativas.

III. RESULTADOS

A. Características de estudios incluidos

La búsqueda en línea recuperó 70 estudios. Después de la eliminación de duplicados y clasificación en un libro de Excel, quedaron 34 artículos para el análisis. Según la selección de títulos y resúmenes, se eliminaron 15 estudios por no cumplir con los criterios de inclusión, dejando 19 para la selección de texto completo. De ellos, 16 estudios evalúan la seguridad y eficacia en la terapia con bacteriófago, el esquema de identificación de estudios vía base de datos se aprecia en la Fig. 1.

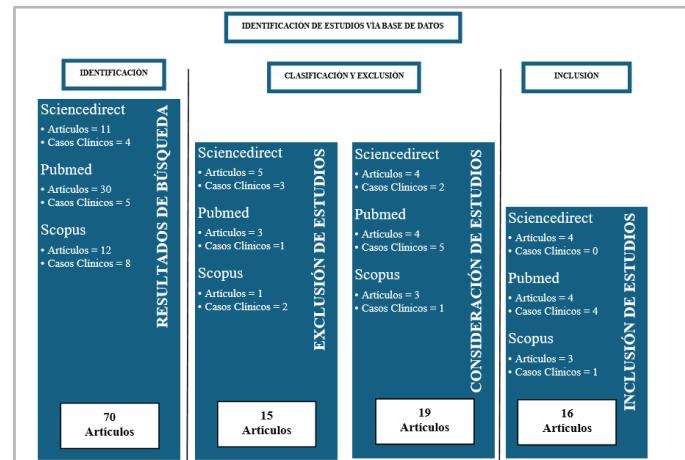


Fig. 1. Esquema de identificación de estudios vía base de datos.
Fuente propia

B. Evaluación de estudios

En los estudios evaluados para la revisión sistemática de ensayos clínicos de terapia con bacteriófagos en fase I y fase II, proporciona una visión amplia sobre ella y el potencial de los bacteriófagos como alternativa en el tratamiento de infecciones bacterianas, especialmente frente al desafío creciente de la resistencia a los antibióticos por bacterias de características MDR. El interés en la investigación de la fagoterapia en los avances recientes y resultados de estudios clínicos que demuestran la eficacia de los fagos contra bacterias MDR, como *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, entre otras. Además, se enfocó para la presente revisión en la evaluación de métodos de terapias con bacteriófagos, medición y valoración de seguridad y eficacia en los estudios clínicos desarrollados en humanos entre los años 2018 al 2024.

TABLA 1. Naturaleza de los estudios y casos clínicos incluidos

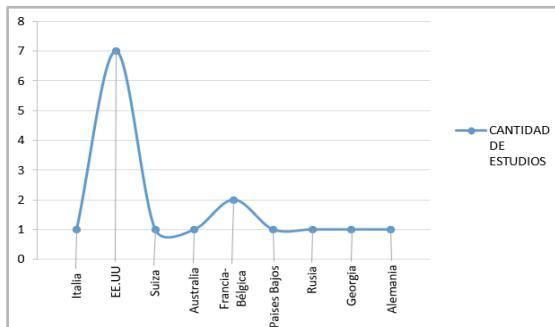
ITEM	NOMBRE DE ARTÍCULO	AÑO	PAÍS	TIPO DE INFECCIÓN	BACTERIA OBJETIVO	TIPO DE FAGO	REFERENCIA
1	Application of Phage Therapy in a Case of a Chronic Hip-Prosthetic Joint Infection due to <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : An Italian Real-Life Experience and in Vitro Analysis	2023	Italia	Infección crónica de prótesis de cadera	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Fago único	[14]
2	Safety and microbiological activity of phage therapy in persons with cystic fibrosis colonized with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : study protocol for a phase 1b/2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	2022	EE.UU	Infección de las vías respiratorias	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cóctel de fagos	[15]
3	[Phage therapy for respiratory infections]	2023	Suiza	Infección de las vías respiratorias	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cóctel de fagos	[16]
4	Phage therapy related microbial succession associated with successful clinical outcome for a recurrent urinary tract infection	2021	EE.UU	Infecciones complejas y recurrentes de próstata y tracto urinario	<i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>) productora de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) (UCS1)	Cóctel de fagos	[17]
5	Early clinical experience of bacteriophage therapy in 3 lung transplant recipients	2019	EE.UU	Infección de las vías respiratorias y neumonía refractaria MDR Infección de las vías respiratorias y neumonía refractaria MDR	<i>P. aeruginosa</i> <i>Burkholderia dolosa</i>	Cóctel de fagos Cóctel de fagos	[18]
6	Safety of bacteriophage therapy in severe <i>Staphylococcus aureus</i> infection	2020	Australia	Septicemias	<i>Staphylococcus aureus</i>	Cóctel de fagos	[19]
7	Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial	2018	Francia - Bélgica	Infección por quemaduras	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cóctel de fagos	[20]
8	Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial	2020	Georgia	Infecciones del tracto urinario (ITU)	No declara	Fago único	[21]
9	Phage-microbe dynamics after sterile faecal filtrate transplantation in individuals with metabolic syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial assessing efficacy and safety	2023	Países bajos	Síndrome metabólico	Microbiota intestinal dañina	Fago único	[22]
10	Short-Term Outcomes of Phage-Antibiotic Combination Treatment in Adult Patients with Periprosthetic Hip Joint Infection	2023	Rusia	Infección profunda de la articulación de la cadera	<i>Staphylococcus aureus</i> , SMRSA, <i>Staphylococcus hemolyticus</i> , <i>proteus mirabilis</i> , <i>Enterococcus</i>	Fago único	[23]
11	Bacteriophage for Gastrointestinal Health (PHAGE) Study: Evaluating the Safety and Tolerability of Supplemental Bacteriophage Consumption	2023	EE.UU	Malestar gastrointestinal	Cepas de <i>coli</i> , incluida <i>E. coli</i> K12, y 16 enterotoxigénicas de <i>E. coli</i> y 2 cepas enterohemorrágicas	Cóctel de fagos	[24]
12	PHAGE-2 Study: Supplemental Bacteriophages Extend Bifidobacterium animalis subsp. <i>lactis</i> BL04 Benefits on Gut Health and Microbiota in Healthy Adults	2020	EE.UU	Inflamación gastrointestinal	Microbiota intestinal dañina	Cóctel de fagos	[25]
13	Recurrent ESBL <i>Escherichia coli</i> Urosepsis in a Pediatric Renal Transplant Patient Treated With Antibiotics and Bacteriophage Therapy	2023	EE.UU	Uruosepsis recurrente	<i>Escherichia coli</i> (BLEE)	Cóctel de fagos	[26]
14	Phage Therapy as Adjuvant to Conservative Surgery and Antibiotics to Salvage Patients With Relapsing <i>S. aureus</i> Prosthetic Knee Infection	2020	Francia	Infección protésica de rodilla (PKI)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Cóctel de fagos	[27]
15	Combining bacteriophages with ceferocol and meropenem/vaborbactam to treat a pan-drug resistant <i>Achromobacter</i> species infection in a pediatric cystic fibrosis patient	2020	EE.UU	Fibrosis quística con infección pulmonar aguda, crónica y recurrente	<i>Achromobacter</i> spp (XDR-PDR)	Fago único	[28]
16	Bacteriophage Therapy for Critical Infections Related to Cardiothoracic Surgery	2020	Alemania	Infecciones críticas relacionadas con la cirugía cardiotóraxica	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Escherichia coli</i> multirresistente	Fago único	[29]

Fuente propia

En los estudios incluidos en la revisión se realizó la evaluación de la frecuencia de tratamientos con fago único y en cócteles en distintos países alrededor del mundo con diferentes bacterias con características multidrogorresistentes que afectaba a pacientes los cuales se sometieron a estudios clínicos con fagoterapia. Asimismo, se evaluó el tipo de enfermedad causada por la bacteria MDR, la cual fue tratada por medios farmacéuticos antes de emplear la fagoterapia como alternativa médica. Además, para algunos estudios clínicos se reforzó la adición del bacteriófago con medicamentos en distintas dosis, esto último depende del método de estudio implementado por cada estudio clínico realizado por las distintas investigaciones clínicas en diferentes países, se refleja el interés mundial por la aplicación de los bacteriófagos en la medicina como una nueva alternativa de tratamiento a bacterias MDR.

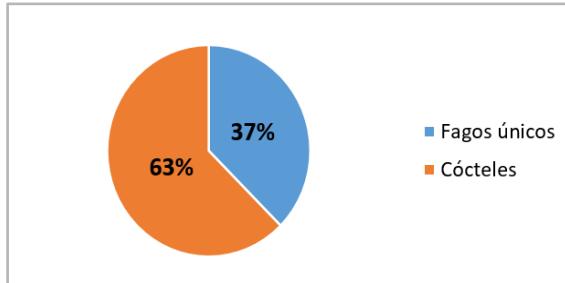
Las bacterias multidrogorresistentes evaluadas durante los estudios clínicos en la presente revisión sistemática desarrollados en los últimos siete años (2018 al 2024), en 480 pacientes, se observa la tendencia de estudios clínicos realizados por los países de EE.UU [15], [17], [18], [24],

[25], [26], [28] y Francia [20], [27] el cual representa el 56.25% de los estudios evaluados como se observa en la Fig.2. Por otro lado, el uso de bacteriófagos únicos [14], [21], [22], [23], [28], [29], así como en cócteles de bacteriófagos [15], [16], [17], [18], [19], [20], [24], [25], [26], [27] se observa en la Fig.3. Además, las bacterias MDR más frecuentes evaluadas en los estudios clínicos en la presente revisión fueron *Pseudomonas aeruginosa* [14], [15], [16], [18], [20], [29], *Escherichia coli* [17], [24], [26], [29] y *Staphylococcus aureus* [19], [23], [27], [27], las cuales representa el 66.66% de todos los estudios clínicos evaluados como se aprecia en la Fig. 4.



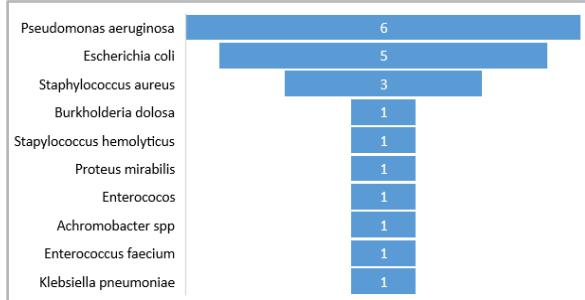
Fuente propia

Fig.2. Terapia con bacteriófago, países con mayor cantidad de estudios en el área.



Fuente propia

Fig.3. Uso y tipo de bacteriófagos usados en humanos (fago único o en cócteles de fagos).



Fuente propia

Fig.4. Grupo de bacterias multidrogorresistentes tratadas con bacteriófagos en los estudios evaluados en los últimos 7 años (2018 al 2024).

En los últimos siete años los estudios clínicos presentan interés en la comunidad científica en la evaluación de la terapia con bacteriófago como alternativa en la problemática bacteriana resistente a fármacos, los estudios clínicos desarrollados en pacientes humanos se ejecutaron en gran medida en los años 2020 y 2023, donde se realizó 12 estudios de los 16 estudios clínicos evaluados, representando el 75% del universo de estudios evaluados en la presente revisión como se aprecia en la Fig. 5.

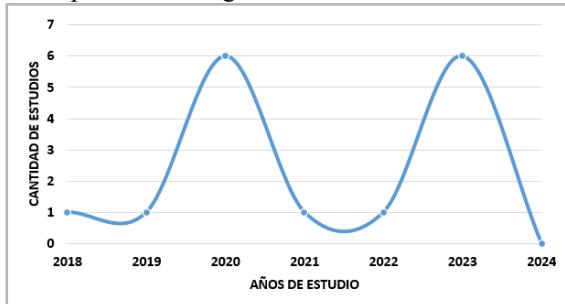


Fig.5 Cantidad de estudios clínicos realizados entre los años 2018 al 2024.

1) Terapia con bacteriófago

En este estudio las terapias con bacteriófagos reportadas en todos los casos clínicos fue analizada teniendo en cuenta los siguientes parámetros.

TABLA 2. Parámetros de evaluación considerados para la aplicación de la terapia con bacteriófago.

Características de utilidad	
Condición del paciente:	Estado de salud general del paciente, que puede variar desde infecciones crónicas hasta infecciones agudas complicadas.
Tipo de infección:	El tipo específico de infección bacteriana que afecta al paciente, como infecciones por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , entre otros.
Bacteria objetivo:	La bacteria específica que se pretende eliminar o controlar mediante el tratamiento con bacteriófagos.
Tipo de bacteriófago:	Clasificación del bacteriófago utilizado en el tratamiento, que puede ser único o un cóctel de bacteriófagos.
Polivalencia	La capacidad del bacteriófago para atacar una sola especie bacteriana (monovalente) o múltiples especies (polivalente).
Método de administración	Se refiere a la vía por la cual se administran los bacteriófagos al paciente, como intravenosa, intramuscular o tópica.
Dosis (Concentración de fago aplicada):	Cantidad de bacteriófagos administrada al paciente, expresada generalmente en unidades formadoras de placa (UFP).

Fuente propia

Las variables utilizadas en esta investigación provienen del análisis de diecisésis estudios clínicos en humanos detallados en la Tabla 3, en los que se utilizan los bacteriófagos con antibióticos combinados en ocho estudios [14], [17], [18], [23], [26], [27], [28], [29] los cuales representan el 50% del universo analizado. Por otro lado, la vía de administración de fagos tiene preferencia por el método intravenoso [15], [16], [17], [18], [19], [26], [28] el cual representa el 43.75% del universo de estudios. Asimismo, el rango de dosis de bacteriófagos en los estudios clínicos fluctúa entre en 1.0×10^6 a 1.0×10^9 UFP/ml [15], [16], [17], [19], [20], [25], [26], [27], [29] lo cual compone del 56.25% del universo de estudios. Además, el tiempo del tratamiento en la terapia con bacteriófago en la mayoría de los estudios se completa en dos semanas [14], [17], [19], [20], [21], [23], [27], [28], [29]. Sin embargo, el seguimiento ha sido realizado hasta en 4 años posterior al tratamiento con bacteriófago [26], para validar su seguridad y eficacia aplicado en humanos, representado en la Fig.6.

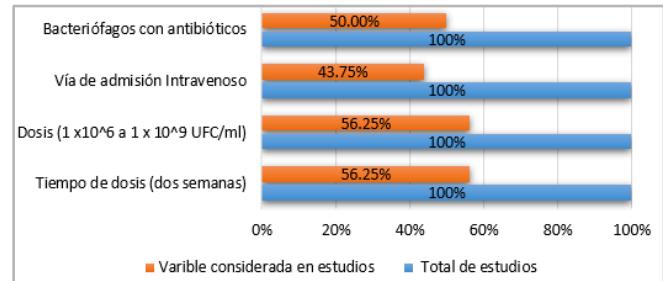


Fig.6 Parámetros prevalentes en el estudio y administración de la terapia con bacteriófagos realizados entre los años 2018 al 2024.

TABLA 3. Naturaleza de las variables investigadas en el estudio.

Item	Condición de paciente	Tipo de infección	Bacteria objetivo	Tipo de fago	Polivalencia	Antibiótico de refuerzo	Vía de administración	Dosis (Concentración de fago aplicada)	Tiempo de tratamiento	Tiempo de seguimiento	Muestra Pacientes	Conclusión	Referencia
1	Mujer de 62 años afectada por una infección crónica de prótesis de cadera derecha	Infección crónica de prótesis de cadera	Pseudomonas aeruginosa	Fago único	NO	Sí	Drenaje articular	1.00E+03 UFP/ml	14 días	2 años	1	No se observaron eventos adversos graves durante la fagoterapia.	[14]
2	72 voluntarios adultos con fibrosis quística clínicamente estables reclutados de hasta 20 sitios de EE. UU.	Infección de las vías respiratorias	Pseudomonas aeruginosa	Cóctel de fagos	No declara	No	Intravenosa	1.00E+07 UFP/ml	2 - 30 días	30 días	72	P. aeruginosa susceptibles a la mezcla de fagos antes y después de la administración del producto del estudio.	[15]
3	73 voluntarios adultos con fibrosis quística clínicamente estables reclutados de hasta 20 sitios de EE. UU.	Infección de las vías respiratorias	Pseudomonas aeruginosa	Cóctel de fagos	No declara	No	Intravenosa	1.00E+08 UFP/ml	2 - 30 días	30 días	73	Se necesitan enfoques estandarizados en la producción de fagos y la administración del tratamiento.	[16]
4	Hombre de 56 años con trasplante de hígado	Infecciones complejas y recurrentes de próstata y tracto urinario	Escherichia coli (E. coli) productora de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) (UCS1)	Cóctel de fagos	No declara	Sí	Intravenosa	1.00E+09 UFP/ml	14 días	30 días	1	Este estudio destaca la utilidad de cócteles de fagos diseñados racionalmente con antibióticos para controlar la infección por E. coli y sugiere que la sucesión microbiana, sin una erradicación completa, puede producir resultados clínicos deseables.	[17]
5	Receptores de transplante de pulmón (LTR)	Infección de las vías respiratorias y neumonía refractaria MDR	P. aeruginosa	Cóctel de fagos	No declara	Sí	Intravenosa	1.00E+04 UFP/ml	29 días	95 días	2	Ambos pacientes respondieron clínicamente y fueron dados de alta, sin asistencia respiratoria.	[18]
		Burkholderia dolosa									1	Después del inicio del tratamiento, presentó mejoras. Sin embargo, la infección recayó en BT y el paciente murió.	
6	Infecciones graves por Staphylococcus aureus	Septicemias	Staphylococcus aureus	Cóctel de fagos	No declara	No	Intravenosa	1.00E+09 UFP/ml	14 días	90 días	13	El resultado primario fue la evaluación de la seguridad y la tolerabilidad del dolor y enrojecimiento en el lugar de la infusión y reacciones adversas sistémicas, como fiebre, taquicardia, hipotensión, diarrea o dolor abdominal y el desarrollo de disfunción renal o hepática.	[19]
7	Pacientes con una infección confirmada de la herida por quemadura de nueve centros de quemados en hospitales. Los pacientes eran elegibles si tenían 18 años o más y tenían una quemadura clínicamente infectada con P. aeruginosa.	Infección por quemaduras	Pseudomonas aeruginosa	Cóctel de fagos	No declara	No	Tópica	1.00E+06 UFP/ml	7 días	14 días	27	El objetivo fue comparar la eficacia y tolerabilidad de un cóctel de bacteriófagos líticos anti-Pseudomonas aeruginosa con el tratamiento estándar para pacientes con quemaduras. En concentraciones muy bajas, PP1131 disminuyó la carga bacteriana en heridas por quemaduras a un ritmo más lento que el tratamiento estándar.	[20]
8	Pacientes mayores de edad, programados para resección transuretral de la próstata (RTUP), con ITU complicada o ITU recurrente no complicada, pero sin signos de infección sistémica	Infecciones del tracto urinario (ITU)	No declara	Fago único	No declara	No	Intravesical	20ml	7 días	No declara	97	La terapia con bacteriófagos intravesicales no fue inferior al tratamiento con antibióticos estándar, pero no fue superior a la irrigación de la vejiga con placebo, en términos de eficacia o seguridad en el tratamiento de las ITU en pacientes sometidos a RTUP.	[21]

9	Pacientes con con síndrome metabólico	Síndrome metabólico	Microbiota intestinal dañina	Fago único	No declara	No	Oral	NO declara	28 días	28 días	24	La composición del fago-virión se altera significativamente dos días después de la FFT en comparación con el placebo, proporcionando evidencia de que los fagos intestinales se pueden administrar de manera segura para alterar transitoriamente la microbiota intestinal de los receptores.	[22]
10	Pacientes adultos con infección periprotésica de la articulación de la cadera	Infeción profunda de la articulación de la cadera	Staphylococcus aureus SMRSA Staphylococcus hemolyticus proteus mirabilis Enterococos	Fago único	Sí	Sí	Drenaje en heridas	1.00E+04 UFP/ml	10 días	365 días	45	Los resultados obtenidos respaldan la eficacia del tratamiento combinado de fagos y antibióticos de la IAP	[23]
11	Adultos sanos con malestar gastrointestinal autoinformado	Malestar gastrointestinal	Cepas de E. coli (E. coli K12, y 16 enterotoxigénicas y 2 cepas enterohemorrágicas)	Cóctel de fagos	No declara	No	Oral (cápsula)	No declara	28 días	28 días	43	Las dosis terapéuticas de una mezcla de 4 bacteriófagos fueron seguros y tolerables en una población de individuos sanos que reportan malestar gastrointestinal moderado. El estudio sugiere que el bacteriófago puede usarse como un suplemento dietético en individuos sanos con leve malestar gastrointestinal moderado, sin exacerbar síntomas.	[24]
12	Pacientes con malestar gastrointestinal (GI)	Inflamación gastrointestinal	Microbiota intestinal dañina	Cóctel de fagos	Sí	No	Oral (cápsula)	1.00E+06 UFP/ml	28 días	28 días	68	Los resultados sugieren que la adición de PreforPro como terapia combinada puede alterar la ecología intestinal para ampliar los beneficios gastrointestinales.	[25]
13	Mujer 17 años	Uruosepsis recurrente	Escherichia coli (BLEE)	Cóctel de fagos	No declara	Sí	Intravenosa	1.00E+07 UFP/ml	21 días	4 años	1	El tratamiento de infecciones recurrentes por E. coli ESBL en un paciente pediátrico con trasplante renal y proporciona evidencia de que la terapia con fagos puede resultar útil en tales casos.	[26]
14	tres pacientes con infección protésica de rodilla (PKI)	Infeción protésica de rodilla (PKI)	Staphylococcus aureus	Cóctel de fagos	Sí	Sí	Drenaje articular	1.00E+09 UFP/ml	7 días	4, 7, 11 meses	3	El procedimiento PhagoDAIR tiene el potencial de usarse como rescate para pacientes con PKI recurrente por S. aureus, en combinación con antibióticos supresores para evitar una pérdida considerable de la función. Este informe proporciona datos preliminares que respaldan la configuración de un ensayo clínico multicéntrico prospectivo.	[27]
15	Mujer, 10 años de edad	Fibrosis quística con infección pulmonar aguda, crónica y recurrente	Achromobacter spp (XDR-PDR)	Fago único	No declara	Si	Intravenosa	No declara	7 días	12 días	1	En general, el régimen de tratamiento compuesto por cefiderocol, meropenem/vaborbactam y bacteriófagos fue seguro y bien tolerado en el paciente.	[28]
16	Varios pacientes con infecciones cardiotorácicas	Infecciones críticas relacionadas con la cirugía cardiotorácica	Staphylococcus aureus Enterococcus faecium Pseudomonas aeruginosa Klebsiella pneumoniae	Fago único	No declara	Sí	local, oral o por inhalación	1.00E+08 UFP/ml 1.00E+09 UFP/ml	7 días	variable	8	Los pacientes tenían edades comprendidas entre 13 y 66 años, siete hombres y una mujer. La erradicación de las bacterias se logró en siete de ocho pacientes. No se observaron efectos secundarios adversos graves.	[29]

Fuente propia

2) Estudios de seguridad

Se refiere a la ausencia de eventos adversos graves relacionados a la aplicación de la terapia con bacteriófagos en humanos. Se evalúa considerando aspectos clínicos y de laboratorio, así como la tolerabilidad y respuesta a los tratamientos en los controles y grupos de comparación.

TABLA 4. Parámetros considerados para evaluar la seguridad de la terapia con bacteriófagos en humanos

PRINCIPALES PARÁMETROS	
Ausencia de efectos secundarios (tóxico/alergénicos):	Evaluá si la terapia con bacteriófagos causa efectos adversos en los pacientes, tales como reacciones cutáneas, irritación local, reacciones alérgicas o problemas sistémicos.
Ausencia de inflamación:	Verifica si la terapia con bacteriófagos provoca inflamación en el sitio de aplicación o en otras áreas del organismo.
Eliminación de endotoxinas:	Determina si la terapia con bacteriófagos reduce la cantidad de endotoxinas liberadas por las bacterias patógenicas, lo que podría contribuir a la reducción de la respuesta inflamatoria y mejorar la tolerabilidad de la terapia. (Hacer seguimiento)
Estudios del genoma del bacteriófago (Genoma estrictamente lítico):	Confirma que los bacteriófagos utilizados en la terapia poseen un genoma lítico, ya que este tipo de genoma no permite la reproducción celular ni la transferencia horizontal de genes, lo que minimiza el riesgo de generar resistencias a los bacteriófagos.
Estabilidad, (Capacidad de replicarse en el huésped):	Demuestra si los bacteriófagos utilizados en la terapia pueden replicarse dentro del huésped infectado, lo que garantiza un mayor éxito en la eliminación de la infección bacteriana.

Fuente propia

En este estudio se han tenido en cuenta criterios para calificar a los artículos según el número de pruebas que utilizan los investigadores para evaluar la seguridad de la terapia con bacteriófagos en los pacientes tratados, se incluyen los siguientes parámetros:

- A. Ausencia de efectos secundarios
- B. Ausencia de inflamación
- C. Eliminación de endotoxinas
- D. Estudios del genoma del bacteriófago

Cada uno de los estudios fue valorado utilizando un puntaje que califica el nivel de seguridad alcanzado teniendo en cuenta los criterios descritos en la Tabla 4.

TABLA 5. Criterios de valoración de seguridad.

VALORACIÓN DE ESTUDIOS			
	Tipo	Puntaje	Criterios
Seguridad	Tipo 1	1	A. Ausencia de efectos secundarios B. Ausencia de inflamación
	Tipo 2	2	A. Ausencia de efectos secundarios B. Ausencia de inflamación C. Eliminación de endotoxinas
	Tipo 3	3	A. Ausencia de efectos secundarios B. Ausencia de inflamación C. Eliminación de endotoxinas D. Estudios del genoma del bacteriófago

Fuente propia

Dependiendo de la cantidad de pruebas aplicadas para evaluar la seguridad del uso de los bacteriófagos en humanos, podemos clasificar la seguridad en tres tipos: Seguridad de tipo

1, 2, o 3. La mayor cantidad de investigaciones reportan un nivel de seguridad de tipo 1, que quiere decir que han aplicado pruebas de laboratorio in vitro e in vivo para determinar la ausencia de efectos secundarios e inflamación en los pacientes tratados. El nivel de seguridad de tipo 3 alcanzado en el 35% de los estudios significa que además de la determinación de la ausencia de efectos secundarios e inflamación en los pacientes han estudiado también la eliminación total o parcial de endotoxinas y hecho estudios genéticos del genoma lítico viral. Las terapias con bacteriófagos reportadas por los investigadores demuestran mayormente un nivel de seguridad de tipo 1.

3) Estudios de eficacia

Se refiere al éxito del uso de la terapia con bacteriófagos para eliminar las infecciones asociadas a las bacterias multidrogoresistentes detectadas en los pacientes.



Fig.7 Valoración de las pruebas de seguridad utilizados en los estudios.

Fuente propia

La eficiencia se evaluó mediante la resolución de los síntomas, erradicación de las biopelículas bacterianas, mejoría clínica, microbiología, entre otros parámetros considerados en la Tabla 5.

TABLA 6. Parámetros considerados para evaluar la eficacia de la terapia con bacteriófagos en humanos

PRINCIPALES PARÁMETROS CONSIDERADOS	
Cura de la infección bacteriana:	Se refiere a la eliminación completa de la infección bacteriana después del tratamiento con bacteriófagos.
Disminución de la concentración bacteriana:	Se refiere a la reducción de la cantidad de bacterias patógenas en el sitio de infección después del tratamiento con bacteriófagos.
Farmacocinética del bacteriófago:	Se refiere al estudio de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los bacteriófagos en el cuerpo humano.
Farmacodinámica del bacteriófago:	Se refiere al estudio de la relación entre la concentración de bacteriófagos y su efecto en la eliminación de las bacterias patógenas.

Fuente propia

Para evaluar las pruebas de eficacia reportadas en los estudios se utilizaron los siguientes criterios:

- A. Cura de la infección bacteriana
- B. Disminución de la concentración bacteriana
- C. Farmacocinética del bacteriófago
- D. Farmacodinámica del bacteriófago

Cada uno de los estudios fue valorado utilizando un puntaje que califica el nivel de las pruebas de eficacia teniendo en cuenta los criterios descritos en la Tabla 6.

TABLA 7. Criterios para valorar las pruebas de eficacia utilizadas en las terapias con bacteriófagos

VALORACIÓN DE ESTUDIOS			
	Tipo	Puntaje	Criterios
Eficacia	Tipo 1	1	A) Cura de la infección bacteriana
	Tipo 2	2	B) Cura de la infección bacteriana C) Disminución de la concentración bacteriana
	Tipo 3	3	A) Cura de la infección bacteriana B) Disminución de la concentración bacteriana C) Farmacocinética del bacteriófago D) Farmacodinámica del bacteriófago

Fuente propia

Dependiendo de la cantidad de pruebas aplicadas para evaluar la eficacia de la terapia con bacteriófagos en humanos, podemos clasificar el nivel de los estudios alcanzado por los investigadores como: de tipo 1, 2, o 3. Todos los estudios analizados en esta investigación confirman *in vitro* e *in vivo* que los bacteriófagos utilizados para tratar las infecciones multidrogorresistentes han sido eficaces. La mayor cantidad de investigaciones reportan un nivel de valoración de tipo 1, que quiere decir que han aplicado pruebas de laboratorio *in vitro* e *in vivo* para comprobar la cura de la infección bacteriana. Un 20% restante de los estudios han alcanzado el nivel 3 de valoración de eficacia ya que además de utilizar pruebas para determinar la cura de la infección bacteriana despliegan también métodos para determinar el porcentaje de disminución de la concentración bacteriana, la farmacocinética y farmacodinámica del bacteriófago.

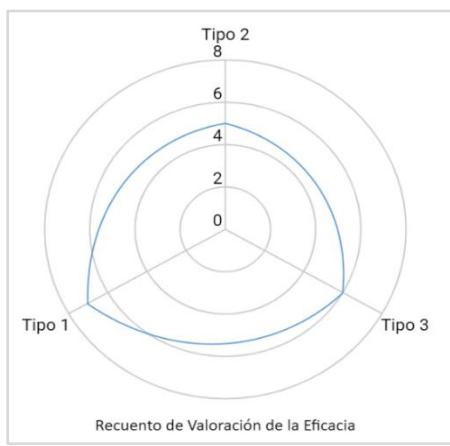
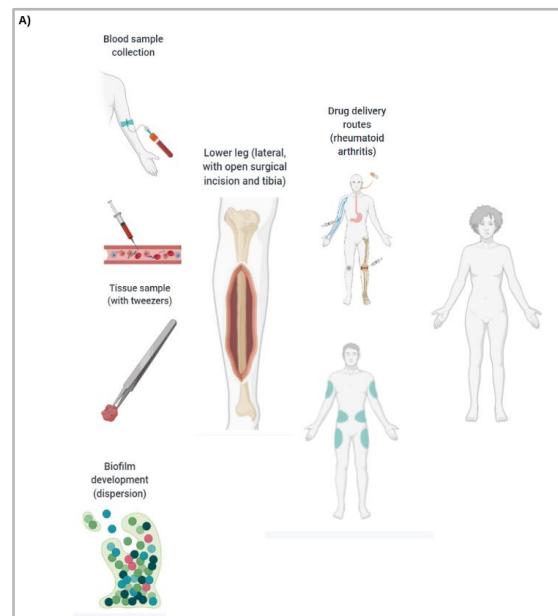


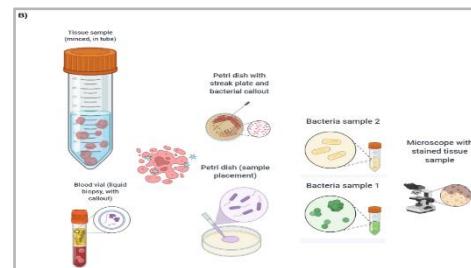
Fig.8 Valoración de las pruebas de eficacia desplegadas en los estudios.
Fuente propia

Equipamiento tecnológico utilizado en algunos estudios para el análisis proteómico y genómico vinculado a las pruebas de seguridad y eficacia de la terapia con bacteriófagos:



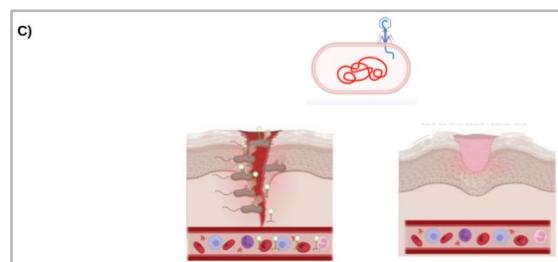
Fuente propia

Fig.9 Parámetros analíticos de importancia previos a la aplicación de las terapias con bacteriófagos: es importante tener en cuenta la condición del paciente, el tipo de infección, las bacterias objetivo, el tipo de bacteriófagos a utilizar, los métodos de extracción de la muestra y la administración de los fagos, la evaluación de la presencia de biopelículas, la determinación de la concentración óptima de los fagos, los tiempos de tratamiento y de seguimiento entre otros.



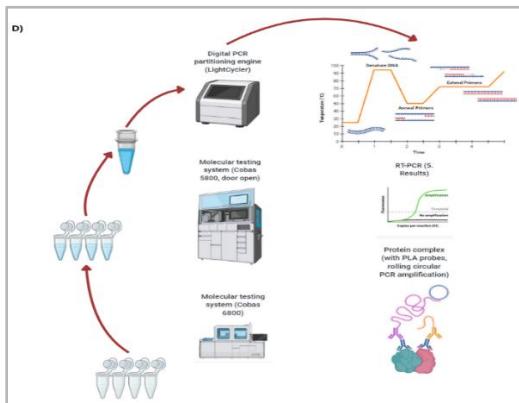
Fuente propia

Fig.10 Obtención y procesamiento de las muestras en los laboratorios: las muestras pueden provenir de distintas fuentes como tejido sanguíneo, piel, drenaje de heridas, secreciones entre otras, esto es útil para determinar las bacterias objetivo y el tipo y dosis de bacteriófagos a utilizar.



Fuente propia

Fig.11 Aplicación directa de los bacteriófagos en heridas expuestas infectadas con bacterias MDR que son causantes de infecciones persistentes. La administración y eliminación adecuada de los bacteriófagos es un punto muy importante en la terapia porque a partir de aquí se inician los análisis de seguridad y eficacia.



Fuente propia

Fig.12 Pruebas de seguridad y eficacia: Las pruebas de seguridad toman en cuenta la evaluación de la ausencia de efectos secundarios, la ausencia de inflamación, la evaluación de endotoxinas circulantes, estudios del genoma bacteriano que podría ser estrictamente lítico o lisogénico y la estabilidad de los bacteriófagos para replicarse en el paciente. Las pruebas para la evaluación de la eficacia tienen en cuenta la cura de la infección bacteriana, la disminución de la concentración bacteriana, la farmacocinética y farmacodinámica de los bacteriófagos utilizados. Es evidente que para la realización de estas pruebas se necesita equipamiento tecnológico en los centros de investigación médica que involucren el análisis y secuenciación genética de proteínas, DNA y RNA a partir de las muestras colectadas. La figura 12 muestra equipamiento de interés para los investigadores. Todas las imágenes fueron creadas utilizando recursos de Biorender.com y canva.com.

IV. DISCUSIÓN

Los métodos empleados por los investigadores para evaluar la seguridad y eficacia en los estudios clínicos desarrollados en los últimos 7 años, reconoce la relevancia de la terapia con bacteriófagos que aún está en fase de investigación y desarrollo, con resultados preliminares prometedores en cuanto a seguridad y eficacia en el tratamiento de infecciones bacterianas específicas, especialmente en casos de bacterias las cuales desarrollaron resistencia a fármacos. En varios ensayos clínicos, se destacó la eficacia de la bacteriófaga terapia como tratamiento complementario o alternativo en infecciones recurrentes o resistentes a antibióticos convencionales como en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* en quemaduras, infecciones del tracto urinario, complicaciones post-cirugía cardiotorácica, entre otras. Asimismo, la actividad de los fagos en la reducción del recuento de colonias de *Pseudomonas aeruginosa*, así como su farmacocinética en espuma y suero sugiriendo una efectividad en la disminución de la carga bacteriana y mejoras en la función pulmonar en algunos casos. De igual importancia, los efectos secundarios menores reportados fueron principalmente locales (dolor, enrojecimiento en el sitio de infusión) y no hubo reacciones adversas sistémicas significativas como fiebre, taquicardia o disfunción orgánica.

Los estudios clínicos de la terapia con bacteriófago realizados entre los años 2018 al 2024, destacan el potencial de los bacteriófagos como alternativa frente a bacterias multidrogoresistentes (MDR). Se evaluaron diversos métodos de fagoterapia, tanto con fagos individuales como en cócteles, en pacientes con infecciones MDR causadas principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. Los estudios, realizados mayormente en EE.UU. y Francia, evidencian un creciente interés global de la comunidad

científica en la aplicación de bacteriófagos en la medicina humana. La administración de bacteriófagos, a menudo combinada con antibióticos, se llevó a cabo principalmente por vía intravenosa y en dosis que variaron entre 1.0×10^6 a 1.0×10^9 UFP/ml, con tratamientos regularmente completados en 14 días y seguimientos extendidos hasta en cuatro años para evaluar seguridad y eficacia del tratamiento alternativo. Igualmente, en el estudio de revisión del año 2020 donde se estudió 29 artículos publicados en fagoterapia que concluye en una opción muy adecuada para ser incluida en las estrategias multidimensionales debido a su diversidad y adaptabilidad, destacando la importancia de la terapia con fagos y abordando el trabajo necesario en el campo clínico, experimental, de fabricación y regulatorio para enfatizar el valor de los fagos como agente antibacteriano. La implementación eficaz de la aplicación de terapia con fagos no debe tener como objetivo reemplazar los antibióticos, sino complementar sus efectos contra las infecciones [30]. Por otro lado, las metodologías del aislamiento de bacteriófagos líticos germicidas en bacterias MDR es crucial para el estudio de nuevas cepas ubicuas [31].

Todos los estudios incluidos reportan la cura de las infecciones persistentes asociadas a las bacterias multidrogoresistentes presentes en humanos cuando se utiliza la terapia con bacteriófagos asociada a fármacos antimicrobianos. La determinación del nivel de las investigaciones en cuanto al despliegue de pruebas para evaluar la seguridad y la eficacia en cada uno de los estudios es un punto clave para calificar las investigaciones y para tener una idea del equipamiento tecnológico necesario en los centros de salud y en los centros de investigación para alcanzar altos estándares que aporten pruebas mucho más contundentes para la incorporación de nuevos tratamientos en la práctica clínica. Por otro lado, una revisión previa que reportó un 93% de éxito, esta revisión tuvo una tasa menor debido a la inclusión de publicaciones más recientes y especificaciones detalladas de los tratamientos. La seguridad de fagoterapia es alta, con solo un 8% de eventos adversos menores reportados. Sin embargo, la evidencia actual proviene principalmente de informes de casos y series, que están sujetos a sesgos de publicación y no ofrecen una base sólida para validar su efectividad [32].

V. CONCLUSIÓN

La terapia con bacteriófagos es prometedora para combatir infecciones bacterianas MDR, ofreciendo una alternativa potencialmente efectiva y segura cuando los tratamientos convencionales no logran el objetivo. La frecuencia y la diversidad de los ensayos clínicos reflejan un compromiso global con la investigación de bacteriófagos como tratamiento médico innovador desarrollados en los últimos siete años (2018 a 2024). Sin embargo, se necesita estandarizar los métodos de administración y dosificación, así como más estudios a gran escala para definir claramente el papel de los bacteriófagos en la práctica clínica. Los resultados preliminares respaldan la continuación de las investigaciones para optimizar y ampliar el uso de la fagoterapia en el tratamiento de las infecciones bacterianas MDR, destacando la necesidad de un enfoque multidisciplinario para su implementación clínica exitosa en estudios futuros.

La determinación del nivel de seguridad y eficacia del uso de bacteriófagos para tratar infecciones persistentes en humanos depende de la capacidad tecnológica instalada en los centros hospitalarios. Así, mientras mayor sea el equipamiento tecnológico que exista en un centro de salud o centro de investigación mayor será el despliegue de herramientas que tendrán a su disposición los investigadores para enriquecer sus estudios y también para aportar mayor evidencia para la incorporación de los tratamientos nuevos en la práctica clínica.

Se insta a las instituciones de gobierno de todos los países a destinar financiamiento que potencie el equipamiento tecnológico de sus institutos y centros de investigación médica que genere evidencia en tiempo real para la reducción del tiempo de aprobación de medicamentos biológicos en la práctica clínica que tanto beneficio puede traer a los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad Privada del Norte por el apoyo financiero.

REFERENCIAS

- [1] D. P. Pires, A. R. Costa, G. Pinto, L. Meneses, and J. Azeredo, "Current challenges and future opportunities of phage therapy," *FEMS Microbiology Reviews*, vol. 44, no. 6, pp. 684–700, May 2020, doi: 10.1093/femsre/fuaa017.
- [2] J. J. Iszatt, A. N. Larcombe, H.-K. Chan, S. M. Stick, L. W. Garratt, and A. Kicic, "Phage Therapy for Multi-Drug Resistant Respiratory Tract Infections," *Viruses*, vol. 13, no. 9, p. 1809, Sep. 2021, doi: 10.3390/v13091809.
- [3] A. Górski, R. Miedzybrodzki, G. Wegrzyn, E. Jonczyk-Matysiak, J. Borysowski, and B. Weber-Dąbrowska, "Phage therapy: Current status and perspectives," *Medicinal Research Reviews*, vol. 40, no. 1, pp. 459–463, May 2019, doi: 10.1002/med.21593.
- [4] A. M. Pinto, M. A. Cerqueira, M. Bañobre-López, L. M. Pastrana, and S. Sillankorva, "Bacteriophages for Chronic Wound Treatment: From Traditional to Novel Delivery Systems," *Viruses*, vol. 12, no. 2, p. 235, Feb. 2020, doi: 10.3390/v12020235.
- [5] N. Adhikari and K. P. Acharya, "Effectiveness of Bacteriophage Therapy in Field Conditions and Possible Future Applications," *Current Pharmaceutical Biotechnology*, vol. 21, no. 5, pp. 364–373, Apr. 2020, doi: 10.2174/138920102166191217111156.
- [6] D. J. Burgin, R. Liu, R. C. Hsieh, L. R. Heinzinger, and M. Otto, "Investigational agents for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia: progress in clinical trials," *Expert Opinion on Investigational Drugs*, vol. 31, no. 3, pp. 263–279, Feb. 2022, doi: 10.1080/13543784.2022.2040015.
- [7] B. M. Zaki, A. H. Hussein, T. A. Hakim, M. S. Fayed, and A. El-Shibiny, "Phages for treatment of *Klebsiella pneumoniae* infections," in *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Elsevier, 2023, pp. 207–239. Accessed: May 15, 2024. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2023.03.007>.
- [8] E. Peh et al., "Bacteriophage cocktail application for *Campylobacter* mitigation - from *in vitro* to *in vivo*," *BMC Microbiology*, vol. 23, no. 1, Aug. 2023, doi: 10.1186/s12866-023-02963-1.
- [9] K. Moelling, "Phages Needed against Resistant Bacteria," *Viruses*, vol. 12, no. 7, p. 743, Jul. 2020, doi: 10.3390/v12070743.
- [10] M. Kwiatek, S. Parasion, and A. Nakonieczna, "Therapeutic bacteriophages as a rescue treatment for drug-resistant infections – an *in vitro* studies overview," *Journal of Applied Microbiology*, vol. 128, no. 4, pp. 985–1002, Dec. 2019, doi: 10.1111/jam.14535.
- [11] S. Abedon, K. Danis-Włodarczyk, and D. Alves, "Phage Therapy in the 21st Century: Is There Modern, Clinical Evidence of Phage-Mediated Efficacy?," *Pharmaceuticals*, vol. 14, no. 11, p. 1157, Nov. 2021, doi: 10.3390/ph14111157.
- [12] M. A. Alfaleh et al., "Phage Display Derived Monoclonal Antibodies: From Bench to Bedside," *Frontiers in Immunology*, vol. 11, Aug. 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.01986.
- [13] D. Liu et al., "The Safety and Toxicity of Phage Therapy: A Review of Animal and Clinical Studies," *Viruses*, vol. 13, no. 7, p. 1268, Jun. 2021, doi: 10.3390/v13071268.
- [14] N. Cesta et al., "Application of Phage Therapy in a Case of a Chronic Hip Prosthetic Joint Infection due to *Pseudomonas aeruginosa*: An Italian Real-Life Experience and In Vitro Analysis," *Open Forum Infectious Diseases*, vol. 10, no. 2, Feb. 2023, doi: 10.1093/ofid/ofad051.
- [15] P. D. Tammaro et al., "Safety and microbiological activity of phage therapy in persons with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*: study protocol for phase 1b/2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial," *Trials*, vol. 23, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/s13063-022-07047-5.
- [16] G. Mitropoulou et al., "Phagotherapy pour traiter les infections respiratoires," *Revue Médicale Suisse*, vol. 18, no. 804, pp. 2150–2156, 2022, doi: 10.53738/revmed.2022.18.804.2150.
- [17] A. Terwilliger et al., "Phage Therapy Related Microbial Succession Associated with Successful Clinical Outcome for a Recurrent Urinary Tract Infection," *Viruses*, vol. 13, no. 10, p. 2049, Oct. 2021, doi: 10.3390/v13102049.
- [18] S. Aslam et al., "Early clinical experience of bacteriophage therapy in 3 lung transplant recipients," *American Journal of Transplantation*, vol. 19, no. 9, pp. 2631–2639, Sep. 2019, doi: 10.1111/ajt.15503.
- [19] A. Petrovic Fabijan et al., "Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection," *Nature Microbiology*, vol. 5, no. 3, pp. 465–472, Feb. 2020, doi: 10.1038/s41564-019-0634-z.
- [20] P. Jault et al., "Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial," *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 19, no. 1, pp. 35–45, Jan. 2019, doi: 10.1016/s1473-3099(18)30482-1.
- [21] L. Leitner et al., "Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial," *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 21, no. 3, pp. 427–436, Mar. 2021, doi: 10.1016/s1473-3099(20)30330-3.
- [22] K. Wortelboer et al., "Phage-microbe dynamics after sterile faecal filtrate transplantation in individuals with metabolic syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial assessing efficacy and safety," *Nature Communications*, vol. 14, no. 1, Sep. 2023, doi: 10.1038/s41467-023-41329-z.
- [23] E. Fedorov et al., "Short-Term Outcomes of Phage-Antibiotic Combination Treatment in Adult Patients with Periprosthetic Hip Joint Infection," *Viruses*, vol. 15, no. 2, p. 499, Feb. 2023, doi: 10.3390/v15020499.
- [24] M. Gindin, H. P. Febvre, S. Rao, T. C. Wallace, and T. L. Weir, "Bacteriophage for Gastrointestinal Health (PHAGE) Study: Evaluating the Safety and Tolerability of Supplemental Bacteriophage Consumption," *Journal of the American College of Nutrition*, vol. 38, no. 1, pp. 68–75, Aug. 2018, doi: 10.1080/07315724.2018.1483783.
- [25] D. S. Grubb et al., "PHAGE-2 Study: Supplemental Bacteriophages Extend *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BL04 Benefits on Gut Health and Microbiota in Healthy Adults," *Nutrients*, vol. 12, no. 8, p. 2474, Aug. 2020, doi: 10.3390/nut12082474.
- [26] A. B. Gainey et al., "Recurrent ESBL *Escherichia coli* Urosepsis in a Pediatric Renal Transplant Patient Treated With Antibiotics and Bacteriophage Therapy," *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 42, no. 1, pp. 43–46, Oct. 2022, doi: 10.1097/inf.0000000000003735.
- [27] T. Ferry et al., "Phage Therapy as Adjuvant to Conservative Surgery and Antibiotics to Salvage Patients With Relapsing *S. aureus* Prosthetic Knee Infection," *Frontiers in Medicine*, vol. 7, Nov. 2020, doi: 10.3389/fmed.2020.570572.
- [28] A. B. Gainey et al., "Combining bacteriophages with cefiderocol and meropenem/vaborbactam to treat a pan-drug resistant *Achromobacter* species infection in a pediatric cystic fibrosis patient," *Pediatric Pulmonology*, vol. 55, no. 11, pp. 2990–2994, Jul. 2020, doi: 10.1002/ppul.24945.
- [29] E. Rubalskii et al., "Bacteriophage Therapy for Critical Infections Related to Cardiothoracic Surgery," *Antibiotics*, vol. 9, no. 5, p. 232, May 2020, doi: 10.3390/antibiotics9050232.
- [30] R. K. AL-Ishaq, S. Skariah, and D. Büsselberg, "Bacteriophage Treatment: Critical Evaluation of Its Application on World Health Organization Priority Pathogens," *Viruses*, vol. 13, no. 1, p. 51, Dec. 2020, doi: 10.3390/v13010051.
- [31] J. M. Gonzales Rivasplata, E. Yupanqui Apolinario, S. A. Rodriguez Carrillo, and K. Fernández Tello, "Germicidal lytic bacteriophages a review of isolation and evaluation methods in *E. coli*," in *Proceedings of the 22nd LACCEI International Multi-Conference for Engineering, Education, and Technology (LACCEI 2024): "Sustainable Engineering for a Diverse, Equitable, and Inclusive Future at the Service of Education, Research, and Industry for a Society 5.0."*, Latin American and Caribbean Consortium of Engineering Institutions, 2024. Accessed: Nov. 04, 2024. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.18687/laccei2024.1.1.528>
- [32] J. Genevière, S. McCallin, A. Huttner, T.-T. Pham, and D. Suva, "A systematic review of phage therapy applied to bone and joint infections: an analysis of success rates, treatment modalities and safety," *EFORT Open Reviews*, vol. 6, no. 12, pp. 1148–1156, Dec. 2021, doi: 10.1302/2058-5241.6.210073.