



Bacteriófagos como alternativas a los antibióticos: aplicaciones clínicas y desafíos

Bacteriophages as alternatives to antibiotics: clinical applications and challenges

 <https://doi.org/10.47230/unesum-salud.v4.n1.2025.83-93>

Recibido: 01-01-2025

Aceptado: 27-02-2025

Publicado: 15-03-2025

Diego Simón Baque Tóala^{1*}

 <https://orcid.org/0009-0000-3519-0607>

Liliana Jackeline Bernabé Soria²

 <https://orcid.org/0000-0002-9575-4627>

Katerine Dayana Buenaventura Alcívar³

 <https://orcid.org/0009-0001-0729-0122>

Jhon Bryan Mina Ortiz⁴

 <https://orcid.org/0000-0002-3455-2503>

1. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador; Jipijapa Ecuador.
2. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador; Jipijapa Ecuador.
3. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador; Jipijapa Ecuador.
4. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador; Jipijapa Ecuador.

Volumen: 4

Número: 1

Año: 2025

Paginación: 83-93

URL: <https://revistas.unesum.edu.ec/salud/index.php/revista/article/view/74>

***Correspondencia autor:** baque-diego4289@unesum.edu.ec

RESUMEN

Los bacteriófagos son virus que afectan y destruyen bacterias específicas, han emergido como una prometedora alternativa a los antibióticos tradicionales, especialmente en un contexto donde la resistencia bacteriana a los antibióticos está en aumento, esto se clasifican en diversos tipos incluidos los fagos líticos y lisogénico. El objetivo del estudio fue investigar bacteriófagos como alternativas a los antibióticos: aplicaciones clínicas y desafíos. La metodología aplicada fue una revisión de tipo narrativa documental, exploratoria de nivel explicativo. Los resultados obtenidos demostraron que los fagos líticos, lisogénicos, el fago vB_KpnP_IME337 es específico para *Klebsiella pneumoniae*, Fagos B_VpS_BA3 y vB_VpS_CA8 ambos son empleados para *Vibrio parahaemolyticus* y Fago lítico Sb-1 para *Staphylococcus aureus*. Entre las aplicaciones clínicas más destacadas, se encuentran: para tratar infecciones bacterianas, sepsis, infecciones urinarias, pulmonares y de la piel, para reducir la contaminación cruzada y disminuir el riesgo de enfermedades transmitidas por alimentos. Entre estas limitaciones, están: Diversidad bacteriana y resistencia, poca aprobación, disponibilidad limitada, no está ampliamente regulada ni aprobada, Complejidad bacteriana y reacciones inmunológicas. Se concluyó que Existen diversos tipos de bacteriófagos, como los líticos y lisogénicos que han demostrado ser específicos para diferentes bacterias patógenas. La terapia con fagos ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de diversas infecciones bacterianas. La terapia de fagos enfrenta varios desafíos significativos esto incluye la diversidad bacteriana y la resistencia.

Palabras clave: Infecciones, Antibióticos, Terapia, Fagos, Limitaciones.

ABSTRACT

Bacteriophages are viruses that affect and destroy specific bacteria, they have emerged as a promising alternative to traditional antibiotics, especially in a context where bacterial resistance to antibiotics is on the rise, this is classified into various types including lytic phages and lysogenic. The aim of the study was to investigate bacteriophages as alternatives to antibiotics: clinical applications and challenges. The methodology applied was a documentary narrative review, exploratory at an explanatory level. The results obtained showed that lytic, lysogenic phages, the phage vB_KpnP_IME337 is specific for *Klebsiella pneumoniae*, Phages B_VpS_BA3 and vB_VpS_CA8 both are used for *Vibrio parahaemolyticus* and Sb-1 lytic phage for *Staphylococcus aureus*. Among the most prominent clinical applications are: to treat bacterial infections, sepsis, urinary, pulmonary and skin infections, to reduce cross-contamination and decrease the risk of foodborne diseases. Among these limitations, are: Bacterial diversity and resistance, low approval, limited availability, not widely regulated or approved, bacterial complexity and immunological reactions. It was concluded that there are several types of bacteriophages, such as the lytic and lysogenic genetics that have been shown to be specific for different pathogenic bacteria. Phage therapy has been shown to be effective in treating various bacterial infections. Phage therapy faces several significant challenges, including bacterial diversity and resistance.

Keywords: Infections, Antibiotics, Therapy, Phages, Limitations.



Creative Commons Attribution 4.0
International (CC BY 4.0)

Introducción

Antes de la invención de los antibióticos, las infecciones bacterianas mataban a los seres humanos independientemente de su edad o sexo, a menudo, el agente causante de la infección llega a los órganos del cuerpo a través de heridas, picaduras de insectos o alimentos contaminados o en mal estado, las enfermedades contagiosas más peligrosas se propagan entre humanos por mala higiene, transmisión por contacto o mediante aerosoles liberados al toser y estornudar, y pueden causar epidemias y pandemias extremadamente amplias, siendo una de las más mortíferas la peste negra medieval en Europa, causada por el bacilo, *Yersinia pestis* (1).

En todo el mundo, la resistencia a antibióticos es una de las principales causas de muerte, desde 2013 la infección por estreptococo del grupo A resistente a la eritromicina ha aumentado en un 315%, una infección por estreptococo del grupo A resistente a la eritromicina que ha aumentado en un 315%, Infección por *Neisseria gonorrhea* que ha aumentado en un 124%, y una infección por *Enterobacteriaceae* productoras de lactamasas de espectro extendido que ha aumentado en un 50%, de manera similar, hubo un aumento del 3,5% en la prevalencia de resistencia a la vancomicina *Streptococcus* entre 2006 y 2020, y África registró el porcentaje más significativo (16%) (2).

En América Latina (AL), el uso humano y veterinario de antibióticos está poco regulado, y los antibióticos están disponibles sin receta y sin receta, *E. Coli* y *K. Pneumoniae* resistentes a carbapenémicos son amenazas para la salud particularmente graves en América Latina y el Caribe, la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación entre las especies de *E. Coli* aumentó sustancialmente en América Latina de 2015 a 2019, donde se estiman que ocurrieron 569.000 muertes (95% UI 406.000–771.000) asociadas con la RAM bacteriana y 141.000 muertes (99.900–196.000) atribuibles a la

RAM bacteriana entre los 35 países de la Región de las Américas (3).

En Ecuador, *Escherichia coli* presenta una resistencia a ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxima, cefepima y otras cefalosporinas e imipenem, meropenem y otros carbapenémicos todos los años. En comparación con los carbapenémicos, que tienen una tasa de resistencia más baja, las cefalosporinas tienen una tasa de resistencia de hasta el 50 %, esta situación representa un desafío considerable para el tratamiento de infecciones causadas por esta bacteria comúnmente patógena (4).

El creciente grado de resistencia bacteriana a los antibióticos ha instado a los investigadores a buscar una alternativa al tratamiento con antibióticos, como, entre otros, la terapia con fagos (PT) para tratar diferentes infecciones bacterianas tanto en animales como en humanos, gracias a que el mecanismo de acción antibacteriana es completamente diferente al de los antibióticos, los fagos pueden lisar cepas bacterianas resistentes a múltiples fármacos y tienen otras ventajas sobre los antibióticos (5).

Las especies de bacterias multirresistentes (MDR) están aumentando debido a la falta de disponibilidad de nuevos antibióticos, lo que genera mayores tasas de mortalidad, en estas condiciones, se necesitan alternativas en las que la terapia con fagos haya obtenido resultados prometedores, las endolisinas derivadas de fagos, los cócteles de fagos y los fagos modificados mediante bioingeniería son eficaces y tienen propiedades antimicrobianas contra MDR y cepas ampliamente resistentes a los medicamentos (6).

Se ha predicho que para el año 2050 habrá 10 millones de muertes adicionales al año en todo el mundo, aunque la terapia con fagos era anteriormente una forma común de tratamiento, su uso sufrió significativamente cuando se desarrollaron los antibióticos, sin embargo, debido a la aparición de microorganismos multirresistentes en los fármacos

existentes, la terapia con fagos ha vuelto a ser el centro de atención (7). Se ha demostrado que las bacterias desarrollan resistencia a los fagos “a través de mutaciones espontáneas (8).

El propósito de este artículo de revisión es proporcionar una detallar el uso de los bacteriófagos como alternativas a los antibióticos, enfocándose en sus aplicaciones clínicas y los desafíos asociados con su implementación.

Como se mencionó anteriormente con el aumento alarmante de la resistencia bacteriana a los antibióticos tradicionales, existe una necesidad urgente de explorar y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, los bacteriófagos, virus que infectan y destruyen bacterias específicas, han resurgido como una prometedora opción terapéutica debido a su especificidad y efectividad en la eliminación de patógenos bacterianos. Ante lo mencionado, se plantea la siguiente interrogante. - ¿Cómo los bacteriófagos son utilizados eficazmente como alternativas a los antibióticos en aplicaciones clínicas?

Metodología

Diseño y tipo de estudio

Revisión de tipo narrativa documental tipo descriptivo.

Criterios de elegibilidad

En el estudio se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Documentos con acceso completo.
- Documentos científicos disponibles en bases de datos especializadas.
- Investigaciones y artículos originales.

Criterios de exclusión

- Resúmenes
- Tesis.

- Documentos sin acceso gratuito.
- Estudios de sitios web no confiables o no verificados.
- Cartas al editor.
- Metaanálisis
- Revisiones sistemáticas

Análisis de la información

Las investigadoras llevaron a cabo de manera independiente la búsqueda de títulos y resúmenes. Tras analizar cada investigación por separado, evaluaron si se incluyera el estudio para una lectura completa. Luego, procedieron a construir una base de datos utilizando Microsoft Excel 2010.

Posteriormente, se realizó la síntesis de los estudios revisados para extraer la información específica y necesaria que se incluiría en la revisión. Los desacuerdos surgidos durante la selección de los estudios se resolvieron mediante diálogo y consenso entre las investigadoras.

Estrategias de búsqueda

Se realizó una exhaustiva exploración en bases de datos científicas en inglés y español, enfocándose en publicaciones de los últimos 5 años y en revistas indexadas como Google Académico, PubMed y ScienceDirect. Además, se examinaron sitios web científicos, libros y otras fuentes relevantes para recopilar los datos necesarios para la construcción teórica de los resultados y la discusión del trabajo de investigación. Este proceso incluyó la aplicación de términos MESH como “Antibiotic resistance”, “bacteriophages”, “phage therapy”, “bacterial infection” y la utilización de operadores booleanos AND y OR.

Se seleccionaron los artículos en función de las variables descritas en el título y los objetivos establecidos para la investigación. Durante la búsqueda bibliográfica, se identificó un total de 75 artículos publicados. Tras llevar a cabo la revisión y el análisis

correspondientes, se eligieron 45 de ellos, los cuales proporcionan la información pertinente y se relacionan estrechamente con el tema establecido. Utilizando esta información, se creó una base de datos en el programa Microsoft Excel, extrayendo los datos necesarios conforme a las variables definidas en los objetivos. Finalmente, la información se sintetizó en el diagrama PRISMA, esquema utilizado para la elaboración de revisiones sistemáticas.

Consideraciones éticas

Se garantizó el respeto a los derechos de autor mediante una meticulosa citación de la información, siguiendo estrictamente las directrices establecidas por las normas Vancouver, se han incorporado los principios de buenas prácticas en la publicación de investigación y se ha cumplido rigurosamente con las normativas éticas formales relacionadas con la recolección de datos primarios.

Resultados

Tabla 1. Tipos de bacteriófagos utilizados en la terapia antibacteriana.

Autor	Región/ País	Año	Tipo de estudio	Tipo de bacteriófagos
Brives y Pourraz (9)	Europa/ Francia	2020	Estudio descriptivo	Fago lisogénico
Düzgüneş, N y col. (10)	América/ Unidos	Estados 2021	Estudio descriptivo	fago vB_KpnP_IME337 fagos B_VpS_BA3 y vB_VpS_CA8
Chegini, Z y col. (11)	Asia/ Iran	2021	Estudio descriptivo	Fago lítico Sb-1
Lusiak, M y col. (12)	Europa/ Polonia	2022	Estudio descriptivo	Fago lítico Sb-1
Zia y Alkheraije. (13)	Asia/ Arabia Saudita	2023	Estudio retrospectivo	Fago lítico Sb-1 Fago lisogénico
Osman, S y col. (14)	Africa/ Ghana	2023	Estudio descriptivo	Fago vB_PaM_EPA1 Fago OMKO1
Durr y Leipzig. (15)	América/ Unidos	Estados 2023	Estudio descriptivo	Fago lítico
González, J y col. (16)	Centroamérica/ México	2023	Estudio de casos	Fago lítico
Noor, I y col. (17)	América/ Unidos	Estados 2024	Estudio descriptivo	fago lítico
Ranveer, S y col. (18)	Asia/ India	2024	Estudio descriptivo	Fago lítico y lisogénico

Análisis e interpretación

Entre los principales tipos de bacteriófagos utilizados en la terapia antibacteriana, se encuentran: los fago líticos, lítico Sb 1, lisogénicos, el fago vB_KpnP_IME337, fago vB_KpnP_IME337, fagos B_VpS_BA3, vB_VpS_CA8 y fago vB_KpnP_IME337. Por otro lado, el fago vB_KpnP_IME337, es es-

pecífico para Klebsiella pneumoniae, Fagos B_VpS_BA3 y vB_VpS_CA8 son empleados para Vibrio parahaemolyticus y Fago lítico Sb-1 para Staphylococcus aureus, los bacteriófagos, cada día se estudian y utilizan en mayor medida para el tratamiento de infecciones bacterianas complejas, a lo largo del tiempo se ha descubierto el potencial terapéutico de estos.

Tabla 2. Aplicaciones clínicas de la terapia con fagos

Autor	Región/ País	Año	Tipo de estudios	Aplicaciones clínicas
Sohail, H y col. (19)	Europa/ Irlanda	2020	Estudio descriptivo	Biocontrol Eliminar infecciones respiratorias.
Guo, Z y col. (20)	Asia/ China	2020	Estudio retrospectivo	Eliminar infecciones bacterianas sistémicas
Śliwka, P y col. (21)	Europa/ Polonia	2021	Estudio retrospectivo	Terapia contra infecciones bacterianas Biocontrol
Nachimuthu, R y col. (22)	Asia/ India	2021	Estudio descriptivo	Terapia contra infecciones bacterianas
Hyla, K y col. (23)	Europa/ Polonia	2022	Estudio retrospectivo	Tratamiento de infecciones bacterianas
Mitropoulou, G y col. (24)	Europa/ Suiza	2022	Estudio descriptivo	Tratamiento de infecciones pulmonares
Chung, K y col. (25)	Asia/ Malasia	2023	Estudio retrospectivo	Tratamiento de sepsis
García, J y col. (26)	Centroamérica/ México	2023	Estudio descriptivo	Eliminar infecciones bacterianas, enfermedades entéricas, infecciones de la piel, infecciones crónicas, sepsis.
Jo, S y col. (27)	Asia/ Corea del Sur	2023	Estudio descriptivo	Tratar infecciones bacterianas sistémicas.
Suja, E y col. (28)	Asia/ India	2023	Estudio descriptivo	Reducir la contaminación cruzada y el riesgo de enfermedades transmitidas por los alimentos
Grygorcewicz, B y col. (29)	Europa/ Polonia	2023	Estudio descriptivo	Tratamiento de infecciones urinarias

Análisis e interpretación

Entre las aplicaciones clínicas más destacadas, se encuentran: para tratar infecciones bacterianas, infecciones urinarias, pulmonares, de la piel y sistémicas, para re-

ducir la contaminación cruzada y disminuir el riesgo de enfermedades transmitidas por alimentos, la terapia con fagos (bacteriófagos) ha cobrado interés en el ámbito médico debido a la creciente amenaza de la resistencia bacteriana a los antibióticos.

Tabla 3. Desafíos de implementación de la terapia de fagos

Autor	Región/ País	Año	Tipo de estudios	Desafíos
Pires, D y col. (30)	Europa/ Portugal	2020	Estudio retrospectivo	Diversidad bacteriana y resistencia
Moghadam, M y col. (31)	Asia/ Irán	2020	Estudio retrospectivo	diversidad bacteriana y la rápida evolución de resistencia bacteriana.
Ng, R y col. (32)	Australia/ Oceanía	2021	Estudio descriptivo	Poca aprobación Disponibilidad limitada Complejidad bacteriana

Knezevic, P y col. (33)	Asia/ Japón	2021	Estudio descriptivo	desencadenar reacciones inmunológicas o causar efectos secundarios inesperados.
Gentile, Deborah. (34)	Europa/ España	2021	Estudio descriptivo	No existe regulación alguna para el uso
Hatfull, G y col. (35)	América/Estados Unidos	2022	Estudio descriptivo	Limitaciones del rango de huéspedes de fagos Mutantes de resistencia a fagos
Leptihn y Loh. (36)	Europa/ Unido	Reino 2022	Estudio descriptivo	Complejidad bacteriana
Silva, Carina y col. (37)	Europa/ Portugal	2022	Estudio retrospectivo	evolución horizontal de las bacterias, la gama limitada de huéspedes de bacteriófagos, la eliminación de endotoxinas en las preparaciones
Fabijan, A y col. (38)	Australia/ Oceanía	2023	Estudio descriptivo	La terapia de fagos no está ampliamente regulada ni aprobada
Oromí, A y col. (39)	América/ Estados Unidos	2023	Estudio retrospectivo	Poca aprobación Disponibilidad limitada Complejidad bacteriana
Wortelboer y Herrema. (40)	Europa/ Holanda	2024	Estudio descriptivo	Poca aprobación Disponibilidad limitada

Entre los desafíos para la implementación de fago, estan: Diversidad bacteriana y resistencia, poca aprobación, disponibilidad limitada, no está ampliamente regulada ni aprobada, Complejidad bacteriana y reacciones inmunológicas. La implementación de la terapia con bacteriófagos, aunque prometedora, también enfrenta algunos desafíos importantes que deben abordarse antes de que pueda usarse de manera más amplia y efectiva, incluidas estas limitaciones.

Discusión

En la era de la resistencia antimicrobiana, la comunidad científica y medica se enfrenta a un desafío crítico, encontrar alternativas eficaces a los antibióticos, los bacteriófagos, han emergido como una prometedora opción terapéutica, hoy ante la creciente amenaza de las superbacterias resistentes a múltiples fármacos, la terapia fágica ha experimentado un renacimiento en la inves-

tigación biomédica. El objetivo del estudio fue investigar bacteriófagos como alternativas a los antibióticos: aplicaciones clínicas y desafíos.

En lo que respecta al objetivo 1, correspondiente al tipo de fagos, los estudios han demostrado que los bacteriófagos líticos y lisogénicos, están siendo cada vez más estudiados y utilizados en la terapia antibacteriana debido a su especificidad y eficiencia en el tratamiento de las infecciones bacterianas, entre ellos el fago vB_KpnP_IME337, los fagos B_VpS_BA3 y vB_VpS_CA8, y el fago lítico Sb-1 demuestran el amplio espectro de aplicaciones de estos fagos en la medicina moderna (9), (11), (13), (15). Esto es similar a lo mencionado por Shariati, A y col. (41), quienes sostienen que los fagos pueden penetrar en las capas de inmersión de la biopelícula a través de los espacios vacíos, el fago P22 tiene una actividad líti-

ca contra S resistente a antibióticos clínicamente aislado (levofloxacina, tetraciclina, ciprofloxacina y norfloxacina).

Adicionalmente, Ling, H y col. (42), quienes dice que los bacteriófagos se pueden utilizar para tratar infecciones resistentes a los antibióticos, como el *Staphylococcus aureus* resistente a múltiples fármacos. Por otro lado, Palaniappan, R y col. (43), Bacteriófagos enterocócicos, a saber. ENB6 y C33 se prepararon a partir de aguas residuales, Procedimiento(s) operativo(s) estándar para el cultivo, aislamiento, titulación y purificación de bacteriófagos a gran escala.

En lo concerniente al objetivo 2 que abordó las aplicaciones clínicas de la terapia de fagos, los estudios han demostrado que la terapia con fagos ofrece un enfoque innovador y específico para el tratamiento de infecciones bacterianas, enfrentando de manera eficaz la creciente amenaza de la resistencia a los antibióticos, su capacidad para dirigirse a bacterias patógenas específicas, penetrar biopelículas y reducir la contaminación cruzada destaca su potencial como una herramienta valiosa en la medicina moderna (19), (21), (23). Esto es similar a lo mencionado por Romero, D y col. (44), que estos pueden usarse para tratar infecciones causadas por bacterias resistentes a múltiples antibióticos, estudios han demostrado la eficacia de terapias con fagos individuales (monofágicas) o cócteles de fagos (polifágicas) para controlar infecciones por cepas bacterianas resistentes.

Por otro lado, Yang, Q y col. (45), señalan que pueden usarse profilácticamente para prevenir infecciones bacterianas, se están investigando preparaciones de fagos inhalables como el aerosol intranasal P3-CHA para prevenir neumonías por *P. aeruginosa*.

En lo referente al objetivo 3, sobre los desafíos de implementación de la terapia de fagos, los estudios revelaron que los desafíos más destacables de la terapia con fagos se encuentran la falta de aprobación y regulación, la disponibilidad limitada, y las com-

plejidades biológicas e inmunológicas son barreras críticas que necesitan atención para que la terapia con fagos se convierta en una opción viable y ampliamente utilizada en la medicina moderna (31), (32), (34). Esto coincide con los hallazgos hechos por Squires, R. (46), la falta de un marco regulatorio claro para la terapia con fagos es otro obstáculo significativo.

Por otro lado, Górski, A y col. (47), indican que los fagos a menudo tienen un rango de huéspedes limitado, lo que dificulta el uso de un solo fago para reducir la contaminación causada por diferentes especies bacterianas o incluso serovares.

Se sugiere desarrollar y llevar a cabo clínicos para evaluar la eficacia y la terapia con fagos en pacientes con infecciones resistentes a múltiples antibióticos, además de desarrollar estudios que analicen la especificidad de los fagos para diferentes cepas bacterianas.

Conclusiones

Existen diversos tipos de bacteriófagos, como los líticos Elisa génicos que han demostrado ser específicos para diferentes bacterias patógenas, como *Klebsiella pneumoniae*, *Vibrio parahaemolyticus* y *Staphylococcus aureus*, esta especificidad es crucial porque permite atacar bacterias patógenas sin afectar las bacterias beneficiosas del microbioma humano, lo cual es una ventaja significativa sobre los antibióticos tradicionales que pueden tener un amplio espectro de acción.

La terapia con fagos ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de diversas infecciones bacterianas, incluyendo sepsis, infecciones urinarias, pulmonares y de piel, su aplicación ayuda a reducir la contaminación cruzada y arriesgadas enfermedades transmitidas por los alimentos. La capacidad de los fagos para dirigirse específicamente a las bacterias patógenas y destruirlas sin dañar otras células es una ventaja importante, especialmente en un contexto de creciente resistencia a los antibióticos.

A pesar de su promesa la terapia de fagos enfrenta varios desafíos significativos esto incluye la diversidad bacteriana y la resistencia, la falta de aprobación y disponibilidad limitada y la regulación. Estos desafíos son críticos porque limitan la aplicabilidad y la adopción de la terapia con fagos a gran escala, la diversidad bacteriana y la resistencia pueden reducir la efectividad de los fagos, mientras que la falta de un marco regulatorio claro y la disponibilidad limitada dificultan la implementación clínica generalizada.

Bibliografía

1. Skurnik M. Can Bacteriophages Replace Antibiotics? *Antibiotics*. 2022; 11(5): p. 575.
2. Strathdee SA, Davies SC. Confronting antimicrobial resistance beyond the COVID-19 pandemic and the 2020 US election. *Lancet* (London, England). 2020; 396(10257): p. 1050-1053.
3. Aguilar , Swetschinski LR, Weaver. The burden of antimicrobial resistance in the Americas in 2019: a cross-country systematic analysis. *The Lancet Regional Health – Americas*. 2023; 25.
4. Goyes , Sacon , Poveda. Manejo del sistema de salud de Ecuador frente a la resistencia antimicrobiana. *Revista Información Científica*. 2023; 102: p. 4048.
5. Górski A, Międzybrodzki R, Węgrzyn G, Jończyk E. Phage therapy: Current status and perspectives. *Medicinal Research Reviews*. 2020; 40(1): p. 459-463.
6. Kushwaha , Sahu , Yadav , Rathod , Patel D. Bacteriophages as a potential substitute for antibiotics: A comprehensive review. *Cell Biochemistry and Function*. 2024; 42(3): p. e4022.
7. Naknaen A, Samernate T, Wannasrichan W. Combination of genetically diverse *Pseudomonas* phages enhances the cocktail efficiency against bacteria. *Scientific Reports*. 2023; 13(1): p. 8921.
8. Hibstu Z, Belew H, Akelew Y, Mengist HM. Phage Therapy: A Different Approach to Fight Bacterial Infections. *Biologics: Targets and Therapy*. 2022; 16: p. 173-186.
9. Brives C, Pourraz J. Phage therapy as a potential solution in the fight against AMR: obstacles and possible futures. *Palgrave Communications*. 2020; 6(1): p. 1-11.
10. Düzgüneş N, Sessevmez M, Yildirim M. Bacteriophage Therapy of Bacterial Infections: The Rediscovered Frontier. *Pharmaceuticals*. 2021; 14(1): p. 34.
11. Chegini Z, Khoshbayan A, Vesal S, Moradabadi A. Bacteriophage therapy for inhibition of multi drug-resistant uropathogenic bacteria: a narrative review. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2021; 20(1): p. 30.
12. Łusiak M, Międzybrodzki R, Drulis Z, Cater K. Bacteriophages and antibiotic interactions in clinical practice: what we have learned so far. *Journal of Biomedical Science*. 2022; 29: p. 23.
13. Zia S, Alkheraije. Recent trends in the use of bacteriophages as replacement of antimicrobials against food-animal pathogens. *Frontiers in Veterinary Science*. 2023; 10.
14. Osman A, Kotey , Odoom A, Darkwah S. The Potential of Bacteriophage-Antibiotic Combination Therapy in Treating Infections with Multidrug-Resistant Bacteria. *Antibiotics*. 2023; 8(1329): p. 12.
15. Durr H, Leipzig N. Advancements in bacteriophage therapies and delivery for bacterial infection. *Materials Advances*. 2023; 4(5): p. 1249-1257.
16. González , Talavera M, Reyes , Vega V, Miranda. Eficacia de los bacteriófagos para el tratamiento de infecciones recalcitrantes. *Revista de Medicina e Investigación Universidad Autónoma del Estado de México*. 2023; 11(2): p. 64-70.
17. Noor I, Nasir , Rehman , Javed N, Waheed W. Medicinal and immunological aspects of bacteriophage therapy to combat antibiotic resistance. *Exploration of Medicine*. 2024; 5(2): p. 215-231.
18. Ranveer , Dasriya V, Ahmad F, Dhillon , Samtiya M, Shama E. Positive and negative aspects of bacteriophages and their immense role in the food chain. *npj Science of Food*. 2024; 1(1): p. 8.
19. Sohail , Coffey A, Debrowska K, Meyer , Middelboe M, Sohail M. Bacteriophages: Emerging Applications in Medicine, Food, and Biotechnology. *Phage*. 2020; 1(2): p. 75-82.
20. Guo Z, Lin H, Ji X, Yan G, Lei L. Therapeutic applications of lytic phages in human medicine. *Microbial Pathogenesis*. 2020; 142: p. 104048.
21. Śliwka P, Ochocka M, Skaradzińska A. Applications of bacteriophages against intracellular bacteria. *Critical Reviews in Microbiology*. 2022; 48(2): p. 222-239.

22. Nachimuthu R, Madurantakam M, Manohar P, Leptihn S. Application of bacteriophages and endolysins in aquaculture as a biocontrol measure. *Biological Control*. 2021; 160: p. 104678.
23. Hyla K, Dusza I, Skaradzińska A. Recent Advances in the Application of Bacteriophages against Common Foodborne Pathogens. *Antibiotics*. 2022; 11(11): p. 1536.
24. Mitropoulou G, Koutsokera A, Csajka C, Blanchon S, Sauty A. Phage therapy for pulmonary infections: lessons from clinical experiences and key considerations. *European Respiratory Review*. 2022; 31(166): p. 220121.
25. Chung , Nang , Tang. The Safety of Bacteriophages in Treatment of Diseases Caused by Multidrug-Resistant Bacteria. *Pharmaceuticals*. 2023; 16(10): p. 1347.
26. García , Huelgas D, Jiménez , Rebollar X, Hernández M. Myriad applications of bacteriophages beyond phage therapy. *PeerJ*. 2023; 11: p. e15272.
27. Jo , Kwon J, Kim , Lee S. The Biotechnological Application of Bacteriophages: What to Do and Where to Go in the Middle of the Post-Antibiotic Era. *Microorganisms*. 2023; 11(9).
28. Suja E, Gummadi. Advances in the applications of Bacteriophages and phage products against food-contaminating bacteria. *Critical Reviews in Microbiology*. 2023;: p. 1–26.
29. Grygorcewicz B, Gliźniewicz M, Jabłońska J, Augustyniak A, Olszewska P. Bacteriophage-based approach for treatment of urinary tract infections: a quick outlook. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2024; 132(2): p. 81-93.
30. Pires , Costa , Pinto G, Meneses L, Azeredo J. Current challenges and future opportunities of phage therapy. *FEMS Microbiology Reviews*. 2020; 44(6): p. 684-700.
31. Moghadam , Amirmozafari N, Shariati A, Hallajzadeh M, Mirkalantari S. How Phages Overcome the Challenges of Drug Resistant Bacteria in Clinical Infections. *Infection and Drug Resistance*. 2020; 13: p. 45-61.
32. Ng R, Tai A, Chang B, Stick S, Kicic A. Overcoming Challenges to Make Bacteriophage Therapy Standard Clinical Treatment Practice for Cystic Fibrosis. *Frontiers in Microbiology*. 2021; 11.
33. Knezevic P, Hoyle , Matsuzaki S, Gorski A. Advances in Phage Therapy: Present Challenges and Future Perspectives. *Frontiers in Microbiology*. 2021; 12.
34. Gentile D. Bacteriophages in Dentistry. Advantages and Challenges of Using Phage Therapy in Oral Bacterial Infections. *Universidad Europea*. 2021;: p. 6.
35. Hatfull G, Dedrick R, Schooley R. Phage Therapy for Antibiotic-Resistant Bacterial Infections. *Annual Review of Medicine*. 2022; 73: p. 197-211.
36. Leptihn S, Loh B. Complexity, Challenges and Costs of Implementing Phage Therapy. *Future Microbiology*. 2022; 17(9): p. 643–646.
37. Silva , Sá , Guedes , Oliveira , Lima , Oliveira. The History and Applications of Phage Therapy in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology Research*. 2022; 13(1): p. 14-37.
38. Fabijan , Iredell J, Danis K, Kebriaei R. Translating phage therapy into the clinic: Recent accomplishments but continuing challenges. *PLOS Biology*. 2023; 21(5): p. e3002119.
39. Oromí A, Antani , Turner. Developing Phage Therapy That Overcomes the Evolution of Bacterial Resistance. *Annual Review of Virology*. 2023; 10(10): p. 503-524.
40. Wortelboer K, Herrema H. Opportunities and challenges in phage therapy for cardiometabolic diseases. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2024.
41. Shariati A, Noei M, Chegini Z. Bacteriophages: The promising therapeutic approach for enhancing ciprofloxacin efficacy against bacterial infection. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2023; 37(9-10): p. e24932.
42. Ling H, Lou X, Luo Q, He Z, Sun M. Recent advances in bacteriophage-based therapeutics: Insight into the post-antibiotic era. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2022; 12(12): p. 4348-4364.
43. Palaniappan R, Dayanithi G, Palaniappan R, Dayanithi G. Therapeutic Efficacy of Bacteriophages. *IntechOpen*. 2021.
44. Romero , de Santana , Benevides , Aliaga , Billington C, Góes A. Systematic review and meta-analysis: the efficiency of bacteriophages previously patented against pathogenic bacteria on food. *Syst Rev*. 2023; 12: p. 201.
45. Yang Q, Le S, Zhu T, Wu N. Regulations of phage therapy across the world. *Frontiers in Microbiology*. 2023; 14.

46. Squires. Bacteriophage therapy for challenging bacterial infections: achievements, limitations and prospects for future clinical use by veterinary dermatologists. *Veterinary Dermatology*. 2021; 32(6): p. 587-e158.
47. Górski A, Międzybrodzki R, Żaczek , Borysowski J. Phages in the fight against COVID-19? *Future Microbiology*. 2020.

Cómo citar: Baque Tóala, D. S. ., Bernabé Soria, L. J., Buenaventura Alcívar, K. D. ., & Mina Ortiz, J. B. (2025). Bacteriófagos como alternativas a los antibióticos: aplicaciones clínicas y desafíos. *Revista Investigación Y Educación En Salud*, 4(1), 83–93. <https://doi.org/10.47230/unesum-salud.v4.n1.2025.83-93>