



Recibido: 19-06-2023 · Aceptado: 01-08-2023 · Publicado: 04-08-2023

FAGOTERAPIA: UNA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA PROMETEDORA CUANDO LOS ANTIBIÓTICOS NO FUNCIONAN.

Phage therapy: A Promising Therapeutic Alternative When Antibiotics Fail

ID Igor Eduardo Astudillo Skliarova ⁽¹⁾ * igor.astudillo@esPOCH.edu.ec⁽¹⁾ Carrera de Nutrición y Dietética. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, 060101, Ecuador.Correspondencia: Igor Eduardo Astudillo Skliarova. Carrera de Nutrición y Dietética. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, 060101, Ecuador. igor.astudillo@esPOCH.edu.ec

RESUMEN

Introducción: Durante décadas, la fagoterapia ha sido ampliamente empleada para el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas. Sin embargo, con el advenimiento de los antibióticos, su uso disminuyó. En la actualidad, el resurgimiento de la fagoterapia representa un recordatorio de su importancia histórica y un enfoque prometedor en la lucha contra las infecciones resistentes a los antibióticos. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de la fagoterapia en pacientes con infecciones causadas por bacterias resistentes a antibióticos. **Métodos:** La presente revisión bibliográfica tiene un enfoque descriptivo y se centra en los casos clínicos más recientes, donde se empleó la fagoterapia para tratar infecciones causadas por bacterias resistentes a antibióticos. Se establecieron como criterios de inclusión los casos clínicos de los últimos cinco años disponibles en la base de datos Pubmed relacionados con el uso de la fagoterapia. **Resultados:** Se seleccionaron 59 informes de casos clínicos que cumplieron con los criterios de inclusión, y se encontró que la fagoterapia tiene una alta eficacia en el tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes con trasplante de órganos, infecciones de prótesis y dispositivos médicos, infecciones en pacientes con fibrosis quística e infecciones al sistema nervioso central. En algunos de estos casos, la fagoterapia fue usada en combinación con antibióticos, aumentando la eficacia de estos últimos. **Discusión:** En todos los casos analizados, la fagoterapia se mostró como una opción segura y en la mayoría de ellos, demostró ser altamente eficaz. Además, se evidenció su capacidad para erradicar biopelículas, y en algunos casos, se observó una mejora en la eficacia de los antibióticos cuando se utilizó en combinación con los fagos. **Conclusiones:** Los resultados de estos estudios demuestran que la fagoterapia es una excelente alternativa al uso de antibióticos, especialmente en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias resistentes a estos medicamentos.

Palabras clave: fagoterapia, bacteriófagos, bacterias multirresistentes, terapia adjunta, infecciones sistémicas.

ABSTRACT

Introduction: For decades, phage therapy has been widely used to treat various infectious diseases. However, with the advent of antibiotics, its use declined. Nowadays, the resurgence of phage therapy serves as a reminder of its historical significance and a promising approach in the fight against antibiotic-resistant infections. **Objective:** To evaluate the efficacy of phage therapy in patients with infections caused by antibiotic-resistant bacteria. **Methods:** This bibliographic review adopts a descriptive approach, focusing on recent clinical cases where phage therapy was employed to treat infections caused by antibiotic-resistant bacteria. Clinical cases from the last five years available in the Pubmed database related to phage therapy were included as criteria. **Results:** A total of 59 clinical case reports that met the inclusion criteria were selected, and it was found that phage therapy demonstrated high efficacy in treating bacterial infections in patients with organ transplants,

prosthetic and medical device infections, cystic fibrosis infections, and central nervous system infections. In some of these cases, phage therapy was used in combination with antibiotics, enhancing the effectiveness of the latter.

Discussion: In all analyzed cases, phage therapy was shown to be a safe option, and in most instances, it proved to be highly effective. Furthermore, its ability to eradicate biofilms was evident, and in some cases, there was an improvement in the efficacy of antibiotics when used in combination with phages. **Conclusions:** The results of these studies demonstrate that phage therapy is an excellent alternative to antibiotics, particularly in the treatment of infections caused by antibiotic-resistant bacteria

Keywords: phage therapy, bacteriophages, multidrug-resistant bacteria, adjunctive therapy, systemic infections.

»» 1. Introducción

La fagoterapia es una terapia experimental que utiliza bacteriófagos, también conocidos como fagos, como agentes antimicrobianos para combatir infecciones bacterianas. Los fagos son virus que infectan y replican dentro de bacterias específicas, lo que les permite destruir o debilitar a los patógenos bacterianos (1).

La historia de la fagoterapia se remonta a principios del siglo XX, cuando los bacteriófagos fueron descubiertos de manera independiente por los científicos Frederick Twort en 1915 y Félix d'Herelle en 1917. D'Herelle acuñó el término "bacteriófago" para describir a estos virus que atacaban bacterias (2).

En la década de 1920, d'Herelle y otros investigadores comenzaron a explorar las posibles aplicaciones terapéuticas de los fagos (3). La fagoterapia se convirtió en una herramienta prometedora para tratar infecciones bacterianas, y d'Herelle obtuvo resultados alentadores al usar fagos para tratar pacientes con enfermedades como la disentería bacilar y el cólera (4).

Durante varias décadas, la fagoterapia fue utilizada en Europa del Este y la Unión Soviética como una forma de tratamiento médico. Sin embargo, con el descubrimiento y desarrollo de los antibióticos en la década de 1940, la atención médica se desvió hacia estos nuevos agentes antimicrobianos, y la fagoterapia quedó en gran medida relegada a un segundo plano en Occidente (2, 5).

En los últimos años, ha habido un renovado interés en la fagoterapia debido al aumento de las infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos y a la necesidad de buscar alternativas terapéuticas efectivas. Se han llevado a cabo investigaciones y ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de la fagoterapia en el tratamiento de diversas enfermedades

infecciosas (6).

Si bien la fagoterapia todavía se considera una terapia experimental en muchos países, ha habido avances significativos en la comprensión de los mecanismos de acción de los fagos y en la optimización de su uso clínico. A medida que se acumula más evidencia científica, la fagoterapia tiene el potencial de convertirse en una opción terapéutica importante en el tratamiento de infecciones bacterianas, especialmente aquellas resistentes a los antibióticos convencionales (6).

»» 2. Metodología

La búsqueda se efectuó usando la base de datos Pubmed, la cual es la más extensa y completa de artículos científicos. Se buscó exclusivamente artículo en el idioma inglés y se usó la palabra clave «phage therapy». Se aplicaron filtros en la búsqueda para obtener artículos publicados en los últimos cinco años y que sean informes de casos clínicos.

»» 3. Resultados

La base de datos arrojó un total de 59 informes de casos clínicos a la fecha del 19 de junio del 2023. La mayoría de estos (aproximadamente la cuarta parte) describe el uso de bacteriófagos como único método o como terapia adjunta en combinación con los antibióticos en pacientes que habían tenido un trasplante de órgano: pulmón, hígado o riñón. Otros estudios describen el uso de la fagoterapia para el tratamiento de infecciones a las vías urinarias, infecciones a los huesos, infecciones a la piel y tejidos blandos, infecciones a prótesis y dispositivos médicos. Algunos casos describen el uso de la fagoterapia en casos de bacteriemia y en casos de pacientes que padecen de fibrosis quística. En esta revisión se tomaron en consideración los estudios más

relevantes, publicados en revistas de más alto factor de impacto o que han sido citados en más ocasiones.

En la búsqueda, se priorizó el análisis de casos que involucraban pacientes con factores de riesgo específicos. De esta manera, se encontraron 19 casos en los que se empleó la fagoterapia en pacientes que habían recibido un trasplante de órganos, 11 casos con el uso de la fagoterapia en pacientes portadores de algún dispositivo médico, 8 casos con el uso de la fagoterapia en pacientes con prótesis, 8 casos en pacientes con fibrosis quística, y se identificó un caso de un paciente con infección en el sistema nervioso central. Los demás casos analizados describían pacientes sin factores de riesgo específicos.

»» 4. Discusión

La fagoterapia ha surgido como una prometedora alternativa al uso de antibióticos en el tratamiento de enfermedades infecciosas. A diferencia de los antibióticos convencionales, que deben enfrentar desafíos en términos de resistencia bacteriana, los fagos son virus que específicamente infectan y eliminan bacterias patógenas (7). Estos fagos tienen la capacidad de adherirse a la superficie de las bacterias, penetrar en su interior y replicarse, lo que finalmente lleva a la lisis y destrucción de las bacterias. Además, los fagos son altamente específicos, lo que significa que pueden dirigirse a cepas bacterianas específicas sin afectar a la microbiota normal del cuerpo (8).

Al igual que cualquier otra terapia, la fagoterapia presenta ventajas y desventajas. Entre las ventajas de la fagoterapia se encuentran su alta especificidad, ya que los fagos solo atacan bacterias específicas, preservando la microbiota normal del cuerpo (9). Sin embargo, también existen desventajas, como la dificultad para identificar y seleccionar los fagos adecuados para cada infección, así como los posibles efectos secundarios asociados con la liberación de toxinas bacterianas durante el proceso de lisis (10). Aunque se han realizado estudios prometedores en la fagoterapia, es necesario llevar a cabo más investigaciones para comprender completamente su eficacia y seguridad. Varios estudios sugieren que la fagoterapia puede aumentar la eficacia de los antibióticos cuando se usa como terapia complementaria (11).

Fagoterapia en infecciones de pacientes con trasplante de órganos.

En uno de los casos, un paciente de 15 años con fibrosis quística y una infección diseminada por *Mycobacterium abscessus* fue tratado con un cóctel de tres fagos después de un trasplante bilateral de pulmón. Se desarrollaron fagos líticos genéticamente modificados que demostraron gran eficacia contra la cepa infecciosa de *M. abscessus* (12). Es importante destacar que la fibrosis quística es una enfermedad genética que afecta a los pulmones y al sistema digestivo, causando obstrucción y problemas respiratorios (13). En consecuencia, esta condición debilita el sistema inmunitario. El paciente en cuestión recibió un tratamiento intravenoso con fagos, el cual fue bien tolerado y se asoció con una mejora clínica objetiva, que incluyó el cierre de la herida esternal, una mejoría en la función hepática y una resolución sustancial de los nódulos cutáneos infectados (12).

En otro caso, un paciente de 12 años con fibrosis quística trasplantado de pulmón recibió dos rondas de terapia con fagos debido a una infección pulmonar persistente causada por *Achromobacter xylosoxidans* resistente a múltiples fármacos. La tolerancia clínica fue perfecta, pero en el lavado broncoalveolar inicial aún se detectó crecimiento de *A. xylosoxidans*. La condición respiratoria del paciente mejoró lentamente y se suspendió la terapia de oxígeno. La colonización de las vías respiratorias por *A. xylosoxidans* de baja intensidad persistió durante meses antes de que las muestras dieran resultados negativos (14).

En otro estudio, se reportó que dos pacientes con trasplante de pulmón dependientes de ventilador con complicaciones en las vías respiratorias superiores y neumonía refractaria por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente respondieron clínicamente a la fagoterapia y fueron dados de alta del hospital sin necesidad de soporte ventilatorio (15). En otro estudio, un paciente de sexo mujer de 26 años infectada por la misma bacteria y que adicionalmente presentaba insuficiencia respiratoria persistente y fallo renal inducido por colistina recibió una terapia intravenosa con bacteriófagos junto con antibióticos sistémicos. Esta terapia no produjo eventos adversos y conllevó a la resolución clínica de la infección. Esta paciente no presentó

recurrencia de neumonía por *P. aeruginosa* y exacerbación de la fibrosis quística en los 100 días posteriores al final de la terapia intravenosa, y posteriormente se sometió con éxito a un trasplante bilateral de pulmón 9 meses después (16).

Otro estudio reportó el caso de una paciente de sexo mujer de 17 años de edad. Esta paciente desarrolló urosepsis causada por *Escherichia coli* productora de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE), mientras recibía un régimen inmunosupresor debido al rechazo renal secundario, el cual fue ocasionado por una mala adherencia a la terapia de inmunosupresión. Luego de una larga terapia con múltiples antibióticos, la paciente aún presentaba infecciones recurrentes de urosepsis. Por tal motivo, la paciente se sometió a un tratamiento con un cóctel de dos fagos específicos para la bacteria aislada. Después de un prolongado tratamiento con antibióticos y posteriormente un tratamiento intravenoso con fagos durante tres semanas, no se encontró *E. coli* productora de BLEE en sus cultivos urinarios durante cuatro años después del tratamiento (17).

La eficacia de la combinación de antibióticos y fagoterapia también se refleja en el caso de un paciente de 58 años de edad que desarrolló una infección recurrente al tracto urinario causado por una cepa de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE en el primer mes luego de un trasplante renal. La terapia de antibióticos no tuvo éxito debido a que la infección recidivó. La infección posteriormente evolucionó hacia una epididimitis que fue tratada con éxito con meropenem y fagoterapia (18).

La fagoterapia es una terapia segura, pero su eficacia en ocasiones no es clara. Esto se refleja en otro estudio que reportó el caso de un paciente de 60 años, el cual después de un trasplante renal fue ingresado repetidamente en el hospital con infecciones del tracto urinario recurrentes causadas por *K. pneumoniae* productora de BLEE, que muestra una susceptibilidad variable a los antibióticos carbapenémicos y una susceptibilidad completa solo a la colistina. El trasplante renal se realizó debido a una insuficiencia renal causada por enfermedad renal poliquística. El paciente experimentó 12 episodios graves de infección del tracto urinario por *K. pneumoniae* en un período de 15 meses desde el trasplante. Este paciente fue sometido a la fagoterapia y siguió un curso

de 29 días. No se reportó efectos secundarios, pero no está claro si esta terapia fue eficaz en este caso (19). Una infección causada por esta misma bacteria fue también tratada con éxito en un paciente de 70 años que había recibido un trasplante de hígado y riñón (20).

Sin embargo, varios casos reportan el fallo de la fagoterapia. En uno de los casos, un paciente receptor de trasplante de pulmón con fibrosis quística e infección por *Burkholderia multivorans* fue tratado con terapia de fagos inhalados durante 7 días antes de fallecer (21). En otro caso, se aplicó la fagoterapia en un paciente que presentaba infección recurrente por una bacteria del mismo género, pero de la especie *Burkholderia dolosa*, después de un trasplante de pulmón. Después de iniciar la terapia, las opacidades consolidativas en los pulmones mejoraron y se inició el destete del ventilador. Sin embargo, la infección recidivó durante la terapia con fagos y el paciente falleció (15).

Fagoterapia para tratar infecciones de prótesis y dispositivos médicos.

Muchas bacterias patógenas tienen la habilidad de formar biopelículas en prótesis. Las biopelículas son altamente resistentes a antibióticos, especialmente debido a la existencia de células persistentes (22). En varios estudios, se ha demostrado que los bacteriófagos son eficaces en la eliminación de biopelículas in vitro (23).

La fagoterapia se ha usado de forma satisfactoria en varios casos de pacientes que tenían prótesis o dispositivos médicos. Éste es el caso de un paciente de 62 años de edad que presentaba una infección de *K. pneumoniae* en su rodilla protésica con riesgo de comprometer la extremidad. Este paciente tenía antecedentes de artroplastia total de rodilla derecha realizada hace 11 años y había sufrido múltiples episodios de infección de la rodilla protésica a pesar de numerosas cirugías y cursos prolongados de antibióticos. Debido al empeoramiento clínico progresivo y al desarrollo de alergias graves a los antibióticos, se le había ofrecido al paciente la amputación de la extremidad debido a la persistente infección de la rodilla protésica derecha causada por el complejo *K. pneumoniae*. Por tal motivo, el paciente recibió 40 dosis intravenosas de un solo fago (KpJH46Φ2) dirigido a la bacteria aislada en conjunto con una continua administración de minociclina. El paciente no experimentó efectos adversos

relacionados con el tratamiento y se mantuvo asintomático 34 semanas después de finalizar el tratamiento, mientras aún recibía minociclina. El uso de la fagoterapia estuvo asociada a una mejora notable y la reducción de la biopelícula en la prótesis de rodilla (24).

Otro estudio reportó el caso de un paciente de 51 años de edad con dispositivo de asistencia ventricular izquierdo que fue readmitido en nuestro hospital presentando signos de infección sistémica. Debido a la severidad de la infección, se realizó la aplicación local de bacteriófagos dentro del cierre de la herida. Con el objetivo de concentrar los fagos en el sitio de infección, se aplicaron los mismos utilizando una nueva formulación semilíquida. Después del cierre de la herida, el paciente fue dado de alta sin complicaciones. Esta forma de aplicación de los fagos demostró una alta eficacia, ya que permitió la retención de los fagos en el sitio de la herida (25).

En otro caso, los bacteriófagos también fueron administrados directamente en el sitio de infección. Este es el caso de un hombre de 70 años de edad y en buen estado de salud que inicialmente presentó una rotura irreparable del manguito rotatorio, la cual fue tratada con una artroplastia inversa de hombro izquierdo. Tres semanas después, una caída traumática causó una fractura glenoidea. Esto fue tratado con una revisión quirúrgica de la artroplastia inversa de hombro y reducción abierta y fijación interna de la glenoide. El paciente presentó luego una infección causada por *K. pneumoniae* productora de BLEE. Este paciente luego recibió un curso del antibiótico artempenem, al cual más tarde se agregó una terapia de dos fagos líticos: KP1 and KP2. Estos fagos fueron administrados de forma intravenosa con ayuda de un catéter Hickman por dos días consecutivos (26).

La eficacia de la combinación de antibióticos con fagos se demostró en un paciente de 65 años con una válvula aórtica mecánica de 30 años de antigüedad. Este paciente se presentó con una semana de malestar, disnea severa al hacer esfuerzo y dolor torácico pleurítico central. En las muestras de sangre del paciente se detectó *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina. Este paciente recibió una terapia de fago AB-SA01 intravenoso dos veces al día durante 14 días en conjunto con los antibióticos recetados. Las infusiones del fago fueron bien toleradas

por el paciente (27). Otro estudio, analiza el caso de un paciente con una infección de dispositivo médico por *S. aureus*. Este paciente recibió un curso de fagoterapia que contenía tres fagos en conjunto con antibióticos. Esta terapia tuvo una duración de cuatro semanas y demostró una alta eficacia (28). De la misma forma, la fagoterapia ha demostrado eficacia contra *S. aureus* en otro caso, donde un paciente de sexo femenino de 61 años de edad fue tratado con éxito después de un segundo ciclo de fagoterapia administrada durante un procedimiento de reemplazo en dos etapas para una persistente infección en la articulación de la rodilla protésica (29).

Adicionalmente, se reportó un caso del uso de la fagoterapia para tratar prótesis infectadas por la *P. aeruginosa* multirresistente (30), la cual es una bacteria altamente resistente a antibióticos (31). Este caso se presentó en una mujer que padecía de síndrome metabólico e insuficiencia renal crónica con una tasa estimada de filtración glomerular. Además, presentó un diagnóstico de infección recurrente de la articulación de la rodilla derecha y osteomielitis crónica del fémur después de una lesión por disparo. En este estudio se demostró la eficacia de la fagoterapia adjunta para tratar una infección crónica recurrente de la articulación periprotésica de la rodilla y osteomielitis crónica del fémur. La fagoterapia adjunta es una terapia que combina antibióticos y fagos. En este caso, esta forma de terapia erradicó la infección y no se observaron efectos secundarios de los fagos (30). En un caso similar, se reportó un paciente masculino de 76 años presentó osteoartritis en la cadera izquierda. Este paciente se sometió a una artroplastia de cadera, pero luego la periprotésis se infectó de forma recurrente por *Enterococcus faecalis* (32), que es una bacteria que tiene la habilidad desarrollar biopelículas (33). Esta bacteria resultó, adicionalmente, ser resistente a la doxiciclina. El paciente en cuestión viajó a Georgia para obtener ampollas de Piófagos e IntestiFagos, cuya composición exacta de fagos o concentración era desconocida. Sin embargo, el uso de dichas ampollas parece haber sido eficaz en la erradicación de la infección causada por *E. faecalis* (32).

Fagoterapia para tratar infecciones en pacientes con fibrosis quística.

Aparte de los casos analizados en pacientes que han recibido trasplante de pulmón y padecen de fibrosis quística (12, 14), la fagoterapia también

se ha empleado para tratar infecciones en pacientes con fibrosis quística. Éste es el caso de un paciente de sexo mujer de 17 años de edad con fibrosis quística. Esta paciente contrajo una infección crónica pulmonar causada por *A. xylosoxidans* multirresistente. La fagoterapia fue usada de forma exitosa en este caso (34).

En otro caso, se reportó el uso combinado de fagos con cefiderocol y meropenem/vaborbactam para tratar una infección causada por una bacteria del género *Achromobacter* resistente a todos los antibióticos. Este caso se dio en una paciente de sexo mujer de 10 años de edad con fibrosis quística. En la terapia se empleó el fago Ax2CJ45φ2 en dos ingresos separados al hospital. Cabe destacar que la bacteria era también resistente a los antibióticos cefiderocol y meropenem/vaborbactam, lo que sugiere que el uso del fago fue esencial para tratar la infección (35).

Fagoterapia para tratar infecciones al sistema nervioso central.

El éxito del uso de la fagoterapia en infecciones al sistema nervioso central se reportó en un paciente de sexo mujer de 29 años de edad que padecía de empiema extradural (36). El empiema extradural es una acumulación de pus o infección en el espacio extradural, que se encuentra fuera de la duramadre que cubre la médula espinal y el cerebro (37). Esta infección fue causada por *S. aureus* sensible a la meticilina. La estrategia de terapia combinó la administración local de dos fagos diferentes a través de la fístula de la piel y la administración parenteral de dalbavancina. A los trece meses de la terapia, la paciente está viva y saludable. Fue dada de alta del hospital. Hasta la fecha, no se ha observado ninguna recaída de la infección (36).

»» 4. Discusión

Tras analizar los estudios en la presente revisión bibliográfica no sistemática, se concluye que la fagoterapia ha demostrado ser exitosa en diversos casos en los que la terapia convencional de antibióticos ha fallado, como infecciones en pacientes con trasplante de órganos, prótesis y dispositivos médicos, fibrosis quística o infecciones en el sistema nervioso central. Sin embargo, es importante destacar que la fagoterapia no siempre ha tenido el efecto deseado en estos casos, por lo que se requiere

más investigación y estudios clínicos para comprender plenamente su eficacia y seguridad.

»» 4. Discusión

Tras analizar los estudios en la presente revisión bibliográfica no sistemática, se concluye que la fagoterapia ha demostrado ser exitosa en diversos casos en los que la terapia convencional de antibióticos ha fallado, como infecciones en pacientes con trasplante de órganos, prótesis y dispositivos médicos, fibrosis quística o infecciones en el sistema nervioso central. Sin embargo, es importante destacar que la fagoterapia no siempre ha tenido el efecto deseado en estos casos, por lo que se requiere

»» 5. Referencias bibliográficas

1. Shkoporov AN, Hill C. Bacteriophages of the Human Gut: The "Known Unknown" of the Microbiome. *Cell Host Microbe*. 2019;25(2):195-209.
2. Żaczek M, Weber-Dąbrowska B, Międzybrodzki R, Łusiak-Szelachowska M, Górski A. Phage Therapy in Poland - a Centennial Journey to the First Ethically Approved Treatment Facility in Europe. *Front Microbiol*. 2020;11:1056.
3. Gibb B, Hyman P, Schneider CL. The Many Applications of Engineered Bacteriophages-An Overview. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(7).
4. Bhandare S, Colom J, Baig A, Ritchie JM, Bukhari H, Shah MA, et al. Reviving Phage Therapy for the Treatment of Cholera. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018;219(5):786-94.
5. Myelnikov D. Creature features: The lively narratives of bacteriophages in Soviet biology and medicine. *Notes Rec R Soc Lond*. 2020;74(4):579-97.
6. Kortright KE, Chan BK, Koff JL, Turner PE. Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria. *Cell Host Microbe*. 2019;25(2):219-32.
7. Boeckaerts D, Stock M, Criel B, Gerstmans H, De Baets B, Briers Y. Predicting bacteriophage hosts based on sequences of annotated receptor-binding proteins. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1467.

8. Paule A, Frezza D, Edeas M. Microbiota and Phage Therapy: Future Challenges in Medicine. *Medical Sciences*. 2018;6(4):86.
9. Divya Ganeshan S, Hosseinidoust Z. Phage Therapy with a Focus on the Human Microbiota. *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(3).
10. Loc-Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage*. 2011;1(2):111-4.
11. Aslam S, Lampley E, Wooten D, Karris M, Benson C, Strathdee S, et al. 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*. 2020;7(9).
12. Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garlena RA, Russell DA, Ford K, Harris K, et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat Med*. 2019;25(5):730-3.
13. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;1(1):15010.
14. Lebeaux D, Merabishvili M, Caudron E, Lannoy D, Van Simaey L, Duyvejonck H, et al. A Case of Phage Therapy against Pandrug-Resistant *Achromobacter xylosoxidans* in a 12-Year-Old Lung-Transplanted Cystic Fibrosis Patient. *Viruses*. 2021;13(1).
15. Aslam S, Courtwright AM, Koval C, Lehman SM, Morales S, Furr CL, et al. Early clinical experience of bacteriophage therapy in 3 lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2019;19(9):2631-9.
16. Law N, Logan C, Yung G, Furr CL, Lehman SM, Morales S, et al. Successful adjunctive use of bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis patient. *Infection*. 2019;47(4):665-8.
17. Gainey AB, Daniels R, Burch AK, Hawn J, Fackler J, Biswas B, et al. Recurrent ESBL *Escherichia coli* Urosepsis in a Pediatric Renal Transplant Patient Treated With Antibiotics and Bacteriophage Therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42(1):43-6.
18. Kuipers S, Ruth MM, Mientjes M, de Sévaux RGL, van Ingen J. A Dutch Case Report of Successful Treatment of Chronic Relapsing Urinary Tract Infection with Bacteriophages in a Renal Transplant Patient. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;64(1).
19. Rostkowska OM, Międzybrodzki R, Miszewska-Szyszkowska D, Górski A, Durlík M. Treatment of recurrent urinary tract infections in a 60-year-old kidney transplant recipient. The use of phage therapy. *Transpl Infect Dis*. 2021;23(1):e13391.
20. Le T, Nang SC, Zhao J, Yu HH, Li J, Gill JJ, et al. Therapeutic Potential of Intravenous Phage as Standalone Therapy for Recurrent Drug-Resistant Urinary Tract Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023;67(4):e0003723.
21. Haidar G, Chan BK, Cho ST, Hughes Kramer K, Nordstrom HR, Wallace NR, et al. Phage therapy in a lung transplant recipient with cystic fibrosis infected with multidrug-resistant *Burkholderia multivorans*. *Transpl Infect Dis*. 2023;25(2):e14041.
22. Miyae S, Suzuki E, Komiyama Y, Kondo Y, Morikawa M, Maeda S. Bacterial Memory of Persisters: Bacterial Persister Cells Can Retain Their Phenotype for Days or Weeks After Withdrawal From Colony-Biofilm Culture. *Front Microbiol*. 2018;9:1396.
23. Ferriol-González C, Domingo-Calap P. Phages for Biofilm Removal. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(5).
24. Cano EJ, Caflich KM, Bollyky PL, Van Belleghem JD, Patel R, Fackler J, et al. Phage Therapy for Limb-threatening Prosthetic Knee *Klebsiella pneumoniae* Infection: Case Report and In Vitro Characterization of Anti-biofilm Activity. *Clin Infect Dis*. 2021;73(1):e144-e51.
25. Rojas SV, Junghans S, Fox H, Lazouski K, Schramm R, Morshuis M, et al. Bacteriophage-Enriched Galenic for Intrapericardial Ventricular Assist Device Infection. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(5).
26. Doub JB, Shishido A, Srikumaran U, Haskoor J, Tran-Nguyen P, Lee M, et al. Salphage: salvage bacteriophage therapy for a recalcitrant *Klebsiella pneumoniae* prosthetic shoulder infection - a case report. *Acta Orthop*. 2022;93:756-9.
27. Gilbey T, Ho J, Cooley LA, Petrovic Fabijan A, Iredell JR. Adjunctive bacteriophage therapy for prosthetic valve endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. *Med J Aust*. 2019;211(3):142-3.e1.
28. Mu A, McDonald D, Jarmusch AK, Martino

- C, Brennan C, Bryant M, et al. Assessment of the microbiome during bacteriophage therapy in combination with systemic antibiotics to treat a case of staphylococcal device infection. *Microbiome*. 2021;9(1):92.
29. Ramirez-Sanchez C, Gonzales F, Buckley M, Biswas B, Henry M, Deschenes MV, et al. Successful Treatment of *Staphylococcus aureus* Prosthetic Joint Infection with Bacteriophage Therapy. *Viruses*. 2021;13(6).
30. Tkhilaishvili T, Winkler T, Müller M, Perka C, Trampuz A. Bacteriophages as Adjuvant to Antibiotics for the Treatment of Periprosthetic Joint Infection Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;64(1).
31. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*. 2019;37(1):177-92.
32. Neuts AS, Berkhout HJ, Hartog A, Goosen JHM. Bacteriophage therapy cures a recurrent *Enterococcus faecalis* infected total hip arthroplasty? A case report. *Acta Orthop*. 2021;92(6):678-80.
33. Kristich CJ, Li YH, Cvitkovitch DG, Dunny GM. Esp-independent biofilm formation by *Enterococcus faecalis*. *J Bacteriol*. 2004;186(1):154-63.
34. Hoyle N, Zhvaniya P, Balarjishvili N, Bolkvadze D, Nadareishvili L, Nizharadze D, et al. Phage therapy against *Achromobacter xylosoxidans* lung infection in a patient with cystic fibrosis: a case report. *Research in Microbiology*. 2018;169(9):540-2.
35. Gainey AB, Burch AK, Brownstein MJ, Brown DE, Fackler J, Horne B, et al. Combining bacteriophages with cefiderocol and meropenem/vaborbactam to treat a pan-drug resistant *Achromobacter* species infection in a pediatric cystic fibrosis patient. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(11):2990-4.
36. Bleibtreu A, Fevre C, Robert J, Haddad E, Caumes E, Lantieri L, et al. Combining bacteriophages and dalbavancin for salvage therapy of complex *Staphylococcus aureus* extradural empyema. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2020;50(5):458-9.
37. Pippo A, Legnani M, Mérola V, Higgin JR, Silvariño R. Empiema epidural espinal: clínica, diagnóstico y tratamiento a propósito de tres casos. *Revista Médica del Uruguay*. 2015;31:289-92.