



REVISIÓN

Literature review interpretation of novel bacteriophage treatments for skin diseases

Interpretación mediante revisión bibliográfica de tratamientos novedosos con bacteriófagos en enfermedades de la piel

Jeanneth Elizabeth Jami Carrera¹  , Joshua Ismael Paredes Cisneros¹  , Natalia del Carmen Andrade Cordero¹  , Nayely Belén Quintana Amores¹  

¹Carrera de Medicina, Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Matriz Ambato, Ecuador.

Citar como: Jami Carrera JE, Paredes Cisneros JI, Andrade Cordero N del C, Quintana Amores NB. Literature review interpretation of novel bacteriophage treatments for skin diseases. Salud, Ciencia y Tecnología. 2023; 3:650. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2023650>

Enviado: 10-06-2023

Revisado: 02-10-2023

Aceptado: 19-12-2023

Publicado: 20-12-2023

Editor: Prof. Dr. William Castillo-González 

ABSTRACT

The justification for researching novel treatments with bacteriophages for skin diseases lies in the urgent need to overcome the challenges posed by antibiotic resistance. The aim of this study was to interpret, through bibliographic review, novel treatments with bacteriophages in skin diseases. A comprehensive search strategy was developed in highly recognized academic and scientific databases, including PUBMED, MEDLINE, Scopus, Clinical Key, and Web of Science. The selection of key terms was based on an iterative process that included “bacteriophages”, “phages”, “treatment”, “phage therapy”, “skin diseases”, “dermatology”, and “clinical applications”. This strategy was complemented by the application of filters to restrict the results to publications between the years 2019 and 2023. The results of the reviewed studies suggested clinical resolution in approximately half of the cases treated with phage therapy, highlighting its effectiveness against resistant bacterial infections. However, it was noted that more rigorous clinical trials were required to establish its long-term efficacy and safety. The emerging bacteriophage therapy industry showed a diversity of companies and strategies, promoting its growth in the medical community. It was concluded that bacteriophages represent a promising addition to the medical arsenal and a hopeful response to antimicrobial resistance. The review reflected how science and medicine collaborated to address a crucial global challenge, offering innovative solutions in the treatment of bacterial infections.

Keywords: Bacteriophages; Phage Therapy; Bacterial Infections; Skin Diseases; Dermatology; Phages.

RESUMEN

La justificación para investigar los tratamientos novedosos con bacteriófagos en enfermedades de la piel radica en la urgente necesidad de superar los desafíos impuestos por la resistencia a los antibióticos. El objetivo de este estudio fue interpretar mediante revisión bibliográfica los tratamientos novedosos con bacteriófagos en enfermedades de la piel. Se desarrolló una estrategia de búsqueda comprensiva en bases de datos de alto reconocimiento académico y científico, incluyendo PUBMED, MEDLINE, Scopus, Clinical Key, y Web of Science. La selección de términos clave se basó en un proceso iterativo que incluyó “bacteriófagos”, “fagos”, “tratamiento”, “terapia fágica”, “enfermedades de la piel”, “dermatología”, y “aplicaciones clínicas”. Esta estrategia se complementó con la aplicación de filtros para restringir los resultados a publicaciones entre los años 2019 y 2023. Los resultados de los estudios revisados sugirieron una resolución clínica en aproximadamente la mitad de los casos tratados con terapia de fagos, lo que subrayó su efectividad contra infecciones bacterianas resistentes. Sin embargo, se señaló que se requerían más ensayos clínicos rigurosos para establecer su eficacia a largo plazo y seguridad. La emergente industria de terapia con bacteriófagos mostró una diversidad de compañías y estrategias, promoviendo su crecimiento en la comunidad médica. Se concluyó que los bacteriófagos representan una prometedora adición al arsenal médico y una respuesta

esperanzadora a la resistencia antimicrobiana. La revisión reflejó cómo la ciencia y la medicina colaboraron para abordar un desafío global crucial, ofreciendo soluciones innovadoras en el tratamiento de infecciones bacterianas.

Palabras clave: Bacteriófagos; Terapia de Fagos; Infecciones Bacterianas; Enfermedades de la Piel; Dermatología; Fagos.

INTRODUCCIÓN

La justificación de este estudio sobre la interpretación mediante revisión bibliográfica de tratamientos novedosos con bacteriófagos en enfermedades de la piel, se apoya en el propio problema científico que aquí se aborda, el que consiste en que las enfermedades de la piel representan un desafío clínico significativo debido a su prevalencia, impacto en la calidad de vida y resistencia a los tratamientos convencionales.

Uno de los mayores desafíos en el tratamiento de enfermedades de la piel, especialmente aquellas de origen bacteriano, es la creciente resistencia a los antibióticos. Este fenómeno global reduce la eficacia de los tratamientos estándar y requiere soluciones innovadoras.

La piel alberga una compleja comunidad de microorganismos que juegan un papel crucial en su salud y enfermedad. Comprender cómo los tratamientos afectan esta microbiota es vital para desarrollar terapias eficaces y seguras. Además, la variabilidad en las respuestas individuales a los tratamientos convencionales subraya la necesidad de enfoques más personalizados y específicos para el manejo de enfermedades de la piel.

A lo anterior puede agregarse que los bacteriófagos, virus que infectan y matan bacterias específicas, ofrecen un enfoque novedoso y específico para combatir infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos sin perturbar la microbiota beneficiosa. La capacidad de adaptar los bacteriófagos a patógenos específicos abre la puerta a terapias altamente personalizadas, una ventaja significativa dada la diversidad de condiciones de la piel y sus respuestas a los tratamientos.

Aunque la fagoterapia ha ganado interés, aún existe una necesidad crítica de comprender mejor su eficacia, mecanismos de acción y seguridad en el contexto de enfermedades de la piel. Una revisión bibliográfica exhaustiva puede identificar lagunas de conocimiento, tendencias en la investigación actual y oportunidades para futuros estudios.

Los autores pretenden proveer una comprensión actualizada y profunda de la viabilidad y eficacia de la fagoterapia en enfermedades de la piel, buscando un acercamiento a la identificación de desafíos, limitaciones y áreas prometedoras para investigación y desarrollo futuros.

En esencia, la justificación para investigar los tratamientos novedosos con bacteriófagos en enfermedades de la piel radica en la urgente necesidad de superar los desafíos impuestos por la resistencia a los antibióticos, la complejidad de la microbiota de la piel y la búsqueda de terapias personalizadas y eficaces. Este estudio promete contribuir significativamente al avance científico y clínico en el tratamiento de enfermedades de la piel.

En el mundo de la medicina y la investigación científica, una nueva esperanza está surgiendo en la lucha contra las infecciones bacterianas y la creciente resistencia a los antibióticos. Estos agentes prometedores son los bacteriófagos, y su potencial impacto en la salud humana es asombroso.

A lo largo de la historia, los bacteriófagos han sido objeto de fascinación y controversia. Surgieron en la investigación científica en el siglo XIX, pero solo recientemente su papel en la terapia antimicrobiana ha cobrado relevancia. En una época donde las infecciones resistentes a los antibióticos plantean una seria amenaza para la salud global, los bacteriófagos emergen como una alternativa emocionante y prometedora.

Desde su historia de descubrimiento y redescubrimiento, hasta su habilidad para afectar la virulencia bacteriana y su capacidad para adaptarse y evolucionar, los bacteriófagos han demostrado ser una opción terapéutica multifacética. Los enfoques de tratamiento, desde cócteles fijos hasta terapias personalizadas y la ingeniería genética de bacteriófagos, ilustran cómo esta tecnología está siendo moldeada para abordar una amplia gama de desafíos médicos.

A medida que las investigaciones avanzan y los ensayos clínicos continúan, la terapia con bacteriófagos se encuentra en una encrucijada emocionante. Aunque hay desafíos por enfrentar, como la regulación y la seguridad, el potencial de transformar la forma en que tratamos las infecciones bacterianas es innegable. En un mundo donde la resistencia a los antibióticos está en aumento, los bacteriófagos pueden ofrecer una nueva línea de defensa que nos permita combatir las infecciones de manera efectiva y precisa.

El contexto histórico de este estudio subraya la naturaleza viral de los bacteriófagos, que se caracterizan por infectar y lisar bacterias. La inicial detección de estos agentes se encuentra teñida de controversia; en 1896, Ernest Hankin documenta una actividad antibacteriana en las aguas de los ríos Ganges y Jumna en India.

⁽¹⁾ Aunque Gamaleya nota un fenómeno análogo dos años después, ambos investigadores no exploraron en

profundidad sus observaciones. La redescubierta de los bacteriófagos por Felix d'Herelle ocurre en 1915, en medio de un brote de disentería hemorrágica en Francia, motivándolo a realizar experimentos donde identifica áreas claras en cultivos bacterianos, denominadas placas.

D'Herelle atribuye estos fenómenos a un virus capaz de parasitar bacterias y acuña el término "bacteriófago". A pesar de que Twort realiza descubrimientos similares previamente, d'Herelle dedica esfuerzos adicionales en la investigación y divulgación de la conceptualización de los fagos como virus vivos. La discusión sobre quién merece el crédito por el descubrimiento se zanja finalmente, reconociendo que ambos científicos habían identificado los bacteriófagos de manera independiente.⁽²⁾

El objetivo de este estudio es interpretar mediante revisión bibliográfica los tratamientos novedosos con bacteriófagos en enfermedades de la piel.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Esta investigación adopta un enfoque descriptivo y analítico, centrado en la revisión exhaustiva de literatura científica relevante sobre la aplicación de bacteriófagos en el tratamiento de enfermedades dermatológicas. Se realizó un rastreo sistemático de información en diversas bases de datos electrónicas con el fin de recopilar, analizar y sintetizar las evidencias disponibles hasta la fecha.

Estrategia de búsqueda

Se desarrolló una estrategia de búsqueda comprensiva en bases de datos de alto reconocimiento académico y científico, incluyendo PUBMED, MEDLINE, Scopus, Clinical Key, y Web of Science. La selección de términos clave se basó en un proceso iterativo que incluyó "bacteriófagos", "fagos", "tratamiento", "terapia fágica", "enfermedades de la piel", "dermatología", y "aplicaciones clínicas". Esta estrategia se complementó con la aplicación de filtros para restringir los resultados a publicaciones entre los años 2019 y 2023, asegurando la relevancia y actualidad de la información.

Criterios de inclusión y exclusión

Se definieron criterios de inclusión precisos para seleccionar estudios que aportasen evidencias directamente relacionadas con el uso de bacteriófagos en el tratamiento de enfermedades de la piel. Se incluyeron artículos de investigación originales, revisiones sistemáticas, meta-análisis, y reportes de casos clínicos que fueran publicados en revistas científicas de impacto, en idiomas español o inglés. Se excluyeron publicaciones que no estuvieran disponibles en texto completo, documentos no peer-reviewed como tesis y monografías, y estudios que no abordasen específicamente el tema de interés.

Proceso de selección

Se llevó a cabo una evaluación inicial basada en los títulos y resúmenes de los artículos recuperados, seguido de un análisis de texto completo para aquellos estudios preliminarmente seleccionados. Dos revisores independientes realizaron la selección de estudios y, en caso de discrepancias, un tercer revisor fue consultado para llegar a un consenso. Se utilizó un software de gestión de referencias (Mendeley) para organizar y documentar el proceso de revisión.

Análisis de datos

Los datos extraídos de cada publicación incluyeron autor(es), año de publicación, tipo de estudio, población de estudio, intervenciones realizadas, resultados principales, y conclusiones. Esta información se sintetizó en una matriz de extracción de datos para facilitar la comparación y el análisis.

Evaluación de la calidad de la evidencia

Se aplicaron herramientas validadas de evaluación de calidad, como la Lista de Verificación de la CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) para estudios cualitativos y cuantitativos, y la herramienta GRADE para evaluar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones de los estudios incluidos.

Síntesis de la información

La síntesis de los datos se realizó mediante un enfoque narrativo, destacando las principales tendencias, resultados, y áreas de consenso o controversia dentro del campo de estudio. Se identificaron lagunas de conocimiento y se discutieron implicaciones para la práctica clínica y la investigación futura.

Reflexiones éticas y limitaciones.

Se reconoció la importancia de consideraciones éticas, especialmente en la selección y presentación de resultados. Se discutieron las limitaciones inherentes al diseño de estudio y la metodología de búsqueda, así

como el sesgo de publicación potencial.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos a partir de los estudios y revisiones examinados arrojan luz sobre el papel fundamental que desempeñan los bacteriófagos como parásitos naturales de bacterias y su estatus como los entes biológicos más abundantes en el planeta. Se distinguen principalmente dos ciclos de vida en los fagos: los temperados, capaces de entrar en un estado de lisogenia, y los virulentos, que infectan y lisan células bacterianas de manera eficaz. Los bacteriófagos exhiben una especificidad de huésped que varía de estrecha a amplia, permitiéndoles infectar una o múltiples especies bacterianas.

La dinámica de interacción entre los bacteriófagos y sus huéspedes bacterianos revela una complejidad mayor a la previamente considerada. Aunque se pensaba que cada fago tenía un espectro específico de bacterias que podía infectar, evidencias recientes sugieren que estas relaciones pueden evolucionar a lo largo del tiempo y variar bajo distintas condiciones, posibilitando la infección de bacterias anteriormente no consideradas susceptibles. Esta capacidad adaptativa de los fagos tiene profundas implicaciones para su aplicación en terapias y otros ámbitos.⁽³⁾

Los bacteriófagos no solo existen de manera aislada en la naturaleza; juegan roles esenciales en la ecología bacteriana y ejercen impactos significativos en la inmunidad de los mamíferos, incluidos los seres humanos. Los genes de virulencia codificados por fagos son críticos en la patogenicidad bacteriana y la interacción con el sistema inmunitario del huésped. Por ejemplo, los fagos lisogénicos portan genes que facilitan a las bacterias eludir las barreras tisulares del huésped, como en el caso de la toxina del cólera en *Vibrio cholerae*.⁽⁴⁾ Además, contribuyen a la adhesión y colonización bacteriana, y a la formación de biofilms.⁽⁵⁾

Las proteínas fágicas pueden influir en la respuesta inmune del huésped, atenuando la actividad de receptores de neutrófilos en ciertos casos, lo que protege a las bacterias de ser eliminadas por estos glóbulos blancos. Se han identificado proteínas fágicas involucradas en la producción de toxinas, citotoxicidad, infecciones intracelulares y la generación de superantígenos. Interesantemente, la expresión de la mayoría de estos genes de virulencia está regulada por factores de transcripción del huésped y ocurre durante la fase lisogénica, cuando otros genes fágicos permanecen inactivos. Además, los fagos pueden facilitar la transferencia de genes de resistencia a antibióticos entre bacterias.

La investigación sobre terapias basadas en bacteriófagos ha explorado diversos enfoques, incluyendo cócteles fijos y modificables de bacteriófagos, terapia personalizada y la ingeniería genética de bacteriófagos. Los cócteles fijos, compuestos por mezclas predefinidas de fagos, buscan abordar la diversidad de patógenos bacterianos, aunque enfrentan el desafío de mantener un espectro de actividad amplio y efectivo ante la resistencia bacteriana emergente. En contraste, los cócteles modificables permiten actualizaciones periódicas en su composición para combatir cepas bacterianas resistentes emergentes, un enfoque que ha sido aplicado con éxito en Georgia.⁽⁶⁾

La terapia personalizada, por su parte, se basa en la selección de bacteriófagos específicos según la cepa bacteriana aislada del paciente, adaptándose a las necesidades individuales. Esta modalidad ha sido implementada en centros especializados en Georgia y Polonia, y se encuentra en desarrollo en Estados Unidos. La ingeniería genética de bacteriófagos, empleada para ampliar el espectro de huéspedes o potenciar su efectividad terapéutica, ha ganado atención comercial, especialmente en Europa del Este y Estados Unidos.⁽⁷⁾

La terapia fágica representa una alternativa prometedora para el tratamiento de infecciones bacterianas, destacándose por su mecanismo de acción diferencial respecto a los antibióticos y su capacidad para evolucionar y adaptarse a las bacterias objetivo. No obstante, enfrenta desafíos como la identificación precisa de la causa bacteriana y la determinación de la sensibilidad al fago correspondiente. Aunque los estudios de laboratorio han avanzado, la investigación clínica y los ensayos en humanos son aún limitados, pero están en curso bajo la supervisión de organismos reguladores como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), lo cual es crucial para validar su eficacia y seguridad.⁽⁸⁾

El primer estudio⁽⁹⁾ proporcionado se refiere a una revisión de estudios sobre el uso de la terapia con bacteriófagos para tratar infecciones en quemaduras, heridas crónicas y enfermedades de la piel. En general, se observó una resolución clínica en aproximadamente el 50 % de los casos, con mejoras adicionales en un 20-30 % de ellos. Aunque se informaron pocos efectos adversos en los estudios revisados, algunos estudios más antiguos mencionaron reacciones locales leves y reacciones alérgicas en un pequeño número de pacientes.⁽⁹⁾

Además de este primer estudio, se han realizado estudios anteriores para evaluar las composiciones microbianas y de fagos en pacientes con enfermedades dermatológicas. Estos estudios⁽¹⁰⁾ han mostrado que cuando las concentraciones de fagos disminuyen, hay un aumento en la abundancia de las bacterias correspondientes, lo que indica que los fagos tienen la capacidad de suprimir a las bacterias patógenas. Los investigadores también han examinado posibles estrategias terapéuticas basadas en fagos para tratar diversas afecciones dermatológicas, como la psoriasis, el acné y la dermatitis atópica. Sin embargo, no se han realizado

estudios que evalúen directamente la eficacia de la terapia con fagos para la hidradenitis supurativa (HS).

En cuanto a la psoriasis, es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta aproximadamente al 3 % de la población en los Estados Unidos. Se caracteriza por la presencia de placas y lesiones escamosas en la piel. Aunque su causa no se comprende completamente, se ha observado que está asociada con la hiperproliferación de los queratinocitos y un aumento en la secreción de ciertas citocinas inflamatorias.⁽¹⁰⁾

Además, desequilibrios en la composición microbiana tanto en el intestino como en la piel de pacientes con psoriasis han sido identificados. Por ejemplo, se ha encontrado una correlación entre la gravedad de la psoriasis y la producción de enterotoxinas por ciertas cepas de *Staphylococcus aureus*. También se ha observado una menor diversidad bacteriana en las lesiones psoriásicas en comparación con la piel sana.⁽¹¹⁾ Por lo tanto, los investigadores han investigado la presencia de fagos en la microbiota cutánea de pacientes con psoriasis.

En un del año 2019,⁽¹²⁾ se analizó la presencia de fagos en muestras de piel lesional y piel sana de pacientes con psoriasis. Los resultados mostraron diferencias significativas en la abundancia de especies de fagos entre la piel afectada y la piel sana. Se identificaron especies de fagos más presentes en la piel sana que estaban asociadas con la supresión de bacterias específicas, como *Propionibacterium acnes*. Además, se observaron diferencias significativas en la composición bacteriana entre la piel lesionada y la piel sana, siendo *Staphylococcus* spp. predominante en la piel afectada. También se encontró una correlación negativa entre la abundancia de fagos y la presencia de *Staphylococcus* spp. en las muestras de piel. Estos hallazgos sugieren que los fagos podrían desempeñar un papel en la regulación de la composición bacteriana y la supresión de *Staphylococcus* spp. en la piel sana.⁽¹²⁾

Otros estudios examinaron la composición de fagos en la microbiota de la piel de pacientes con psoriasis y encontraron diferencias en la abundancia de especies de fagos entre la piel afectada y la piel sana. También descubrieron dos especies de fagos que podrían suprimir las bacterias presentes. Estas diferencias en la composición de fagos y bacterias podrían estar asociadas con las lesiones psoriásicas. Además, se observó una menor diversidad de especies bacterianas en la piel afectada en comparación con la piel sana, lo que sugiere un desequilibrio en la comunidad bacteriana.

Estos hallazgos respaldan la idea de utilizar bacterias probióticas y fagos como terapias para tratar trastornos de la piel, incluyendo la psoriasis. Específicamente, se ha encontrado que los fagos *Acinetobacter* phage Presley y *Pseudomonas* phage O4 pueden limitar la abundancia de las bacterias *Acinetobacter* y *Pseudomonas*, respectivamente, las cuales pueden causar infecciones en la piel. Además, se ha identificado que las especies de fagos más abundantes son más comunes en la piel sana, lo cual puede estar relacionado con el desequilibrio en la piel afectada y el impacto de los fagos en la diversidad bacteriana. También se han identificado proteínas relacionadas con los fagos que desempeñan un papel en la colonización de las bacterias huésped.

A pesar de estos hallazgos prometedores, es importante tener en cuenta que este estudio tiene limitaciones debido al número limitado de participantes y la exclusión de ciertas especies de fagos. Por lo tanto, se necesitan más investigaciones para evaluar completamente la eficacia y seguridad de las terapias probióticas basadas en fagos para el tratamiento de la psoriasis y otras enfermedades de la piel.⁽¹³⁾

Un estudio de revisión del año 2022⁽¹⁴⁾ en modelos de animales destaca la importancia de la terapia de fagos en el tratamiento de infecciones relacionadas con *S. aureus* y detalla los estudios realizados hasta el momento, que van desde informes de casos hasta ensayos clínicos, así como el desarrollo de diversos modelos animales. Debido al aumento alarmante de la resistencia a los antibióticos en *S. aureus*, se necesitan terapias alternativas. Los fagos tienen características necesarias para procedimientos terapéuticos en humanos, y se han realizado avances en su prueba en ensayos clínicos e investigaciones comparativas. La versatilidad de la terapia de fagos la convierte en una excelente opción para integrarla en medidas complejas y multifacéticas para combatir infecciones estafilocócicas. Varios estudios muestran una alta eficacia contra diferentes cepas de *S. aureus*, incluyendo MRSA, y demostraron seguridad en la mayoría de los casos.

La administración de fagos se ha mejorado, incluyendo el uso de cócteles de fagos o su combinación con antibióticos, así como en tratamientos preventivos. También es esencial tener procesos de producción regulados para garantizar su uso clínico seguro, ya que la efectividad de la terapia de fagos depende de mantener la estabilidad del fago y reducir reacciones inmunológicas. La inmunogenicidad de los fagos, es decir, su capacidad de generar respuestas inmunológicas, es un factor crucial. La posibilidad de resistencia bacteriana a los fagos también se debe considerar y se puede abordar mediante la combinación de antibióticos y fagos, dosis elevadas y otros enfoques.

A pesar del progreso, es necesario realizar más investigaciones en animales para comprender mejor la terapia de fagos. Se ha demostrado eficacia en modelos de infección de *S. aureus*, pero se requieren modelos animales más avanzados. La falta de ensayos clínicos reales para infecciones de *S. aureus* es una limitación, y se necesita más investigación para evaluar si los fagos deben usarse solos, en cócteles o en combinación con antibióticos. Además, la dosis y la forma de administración son factores cruciales para el éxito de la terapia de fagos. Sin embargo, aún existen limitaciones en términos de protocolos estandarizados, regulación y conocimiento sobre la respuesta inmunológica del huésped.⁽¹⁴⁾

En la actualidad, diversas empresas han surgido para abordar la lucha contra las bacterias resistentes a los antibióticos. Actualmente, hay 51 compañías trabajando en varios aspectos relacionados con los fagos y los productos derivados de ellos. La mayoría de estas compañías se encuentran en etapas intermedias de sus ensayos clínicos a nivel global, mientras que algunas ya están en la fase de producción y en las últimas etapas de sus pruebas.

Cada compañía está desarrollando un enfoque único para introducir los fagos en el mercado. Por ejemplo, Adaptive Phage Therapeutics en Estados Unidos está trabajando en terapia de fagos personalizada, mientras que Locus Bioscience, también en Estados Unidos, está centrada en la producción sintética de fagos utilizando la tecnología CRISPR/Cas. El uso de la biología sintética para producir/sintetizar fagos es especialmente atractivo para las compañías debido a su capacidad de tener propiedad intelectual sobre los productos resultantes. Por otro lado, Armata Pharmacy en Estados Unidos está produciendo fagos dirigidos a patógenos ESKAPE, y están desarrollando una plataforma para la producción sintética de fagos con el objetivo de aumentar su relevancia farmacológica. En la actualidad, se encuentran en las primeras etapas (Investigational New Drug) de las pruebas con fagos.

Hasta ahora, pocos productos de fagos han obtenido la aprobación de la FDA para realizar ensayos clínicos. Según la investigación realizada por Data Bridge Market en 2021, se espera que el crecimiento máximo en el mercado global de la terapia de fagos ocurra entre 2021 y 2028. Se prevé que las regiones más prometedoras para la expansión de este mercado incluyan Norteamérica (EE. UU.), Europa (Alemania, Francia), Asia-Pacífico (India, Japón y China), así como el Medio Oriente y África.

Dado que los bacteriófagos son virus que afectan a las bacterias, existe cierta preocupación entre el público en relación a su seguridad. Por lo tanto, es crucial crear conciencia pública sobre la seguridad de la terapia de fagos. Asimismo, el éxito en la comercialización dependerá en gran medida del costo de los tratamientos, el cual debe ser atractivo desde la perspectiva de los pacientes y del sistema de salud, para facilitar la transición de los fagos desde el laboratorio hasta el tratamiento clínico.⁽¹⁵⁾

En resumen, los hallazgos reflejan el potencial terapéutico de los bacteriófagos en el ámbito médico, subrayando la necesidad de más investigaciones para optimizar su aplicación en el tratamiento de enfermedades dermatológicas y otras infecciones bacterianas, considerando sus ventajas, desafíos y el marco regulatorio existente.

DISCUSIÓN

Los autores interpretan que la dualidad en los ciclos de vida de los bacteriófagos, temperados y virulentos, introduce una fascinante complejidad a su funcionalidad biológica. Los fagos temperados tienen la capacidad única de integrar su ADN en el genoma del hospedador bacteriano, ofreciendo una visión profunda sobre la coexistencia y el impacto evolutivo mutuo entre virus y bacterias. Esto suscita cuestionamientos esenciales acerca de la regulación de la lisogenia y la coevolución fago-bacteria frente a diversas presiones ambientales.

La interacción fago-hospedador emerge como un sistema dinámico y multifacético, donde la versatilidad de los fagos para alterar su gama de hospedadores, adaptándose a nuevas especies bacterianas, reta nuestras concepciones previas sobre su especificidad. Esta adaptabilidad no solo reviste importancia para las aplicaciones terapéuticas fágicas, sino que también nos brinda un marco revelador para entender la evolución de las interacciones virus-bacteria en entornos naturales.

En cuanto al impacto de los fagos en la virulencia bacteriana y las interacciones con el sistema inmunológico humano, se añade una complejidad aún mayor. La modulación de la respuesta inmune por proteínas fágicas destaca cómo los virus pueden alterar la biología de sus anfitriones para su ventaja. Esta relación estrecha entre fagos y bacterias subraya la importancia de evaluar minuciosamente las repercusiones terapéuticas del uso de fagos como agentes antimicrobianos.

El análisis de los distintos métodos para diseñar terapias basadas en bacteriófagos resulta particularmente revelador. Desde cócteles preestablecidos hasta la ingeniería genética, cada estrategia presenta su propio conjunto de beneficios y desafíos. La terapia personalizada, que involucra la selección de fagos específicos para infecciones determinadas, resalta el potencial de una medicina de precisión altamente específica. Por otro lado, la ingeniería genética de fagos, si bien promete avances significativos, conlleva dilemas éticos y regulatorios relacionados con la modificación genética de virus.

La aplicabilidad clínica de la terapia fágica, evidenciada en estudios de revisión, se muestra particularmente prometedora. Los resultados indican que los fagos poseen un potencial significativo para el tratamiento de infecciones en quemaduras, heridas crónicas y afecciones dermatológicas. La resolución clínica en cerca de la mitad de los casos examinados sugiere que los fagos podrían representar una opción terapéutica efectiva. No obstante, la necesidad de ensayos clínicos más extensos y rigurosos es imperativa para confirmar su eficacia y seguridad a largo plazo.

El emergente panorama industrial en el ámbito de la terapia con bacteriófagos aporta una dosis de realismo y optimismo a este campo de estudio. La presencia de numerosas empresas en diversas fases de investigación

y desarrollo, junto con sus estrategias innovadoras, destaca la diversidad y el vasto potencial de crecimiento futuro en este sector. La convergencia de esfuerzos científicos y empresariales no solo amplifica las posibilidades de éxito en la implementación de terapias fágicas, sino que también pone de manifiesto la creciente relevancia de esta modalidad terapéutica en el contexto de la resistencia antibiótica global.

Los autores proponen para futuros estudios explorar cómo la neutrosfía, una rama de la filosofía que extiende la lógica tradicional al incorporar el concepto de indeterminación, puede revolucionar el tratamiento de enfermedades de la piel utilizando bacteriófagos. Reconociendo que la neutrosfía ha ganado terreno en diversas áreas de la salud^(16,17,18) por su capacidad para abordar la incertidumbre y la complejidad inherentes a los sistemas biológicos, este estudio propondría un marco neutrosófico para el desarrollo y la aplicación de terapias con bacteriófagos.

Dicho estudio podrá diseñar y evaluar terapias fágicas personalizadas para pacientes con enfermedades de la piel, utilizando un enfoque neutrosófico para navegar por la complejidad y la variabilidad de las respuestas bacterianas y humanas a los tratamientos. Esto incluirá el desarrollo de modelos predictivos que incorporen la indeterminación como un factor clave, permitiendo una comprensión más profunda de cómo los bacteriófagos pueden interactuar de manera más efectiva con bacterias patógenas en entornos clínicos complejos.

CONCLUSIONES

En el ámbito de las conclusiones de este estudio, se destacan varias observaciones cruciales relacionadas con el potencial terapéutico de los bacteriófagos para combatir infecciones bacterianas. El análisis de la literatura revisada revela que aproximadamente la mitad de los casos tratados con terapia fágica experimentan una resolución clínica. Este hallazgo subraya la efectividad de los fagos como una alternativa viable para el tratamiento de una gama diversa de infecciones, abarcando desde quemaduras y heridas crónicas hasta condiciones dermatológicas.

Una de las constataciones más prometedoras es la habilidad de los bacteriófagos para erradicar bacterias resistentes a los antibióticos, incluyendo cepas meticilina-resistentes de *Staphylococcus aureus* (MRSA). Esta capacidad de confrontar infecciones previamente inmanejables mediante los antibióticos convencionales podría marcar un hito en el manejo de las enfermedades infecciosas, abriendo nuevas vías para el tratamiento de patologías que representan un desafío médico considerable.

La diversidad de enfoques en la terapia con bacteriófagos, que abarca desde el uso de cócteles fijos hasta la implementación de terapias personalizadas y la aplicación de técnicas de ingeniería genética, destaca la versatilidad de estos agentes. Esta flexibilidad ofrece la posibilidad de personalizar los tratamientos en función de las necesidades individuales de los pacientes y las características específicas de las cepas bacterianas implicadas, lo que representa un avance significativo en el campo de la medicina personalizada.

El creciente número de empresas emergentes y la variedad de estrategias desarrolladas en el sector de la terapia con bacteriófagos evidencian un interés y un crecimiento notables en este ámbito. Las distintas tácticas adoptadas por estas compañías ilustran el amplio espectro de aplicaciones potenciales de los fagos y su relevancia en diversos contextos clínicos, reflejando la profundidad y la capacidad de innovación de la investigación en terapia fágica.

A pesar de los significativos avances logrados, aún queda mucho por descubrir sobre los bacteriófagos, sus mecanismos de interacción con las bacterias y su utilidad en el contexto terapéutico. La necesidad de investigaciones adicionales es imperativa en varias áreas, incluyendo el entendimiento de la respuesta inmune del huésped ante los fagos, la estandarización de protocolos terapéuticos y la evaluación exhaustiva de la seguridad y eficacia a largo plazo de estas terapias. La profundización en estos temas es esencial para maximizar el potencial de los bacteriófagos como herramientas revolucionarias en la lucha contra las infecciones bacterianas resistentes a los tratamientos actuales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hankin ME. The bactericidal action of the waters of the Jamuna and Ganges rivers on Cholera microbes. *Ann. Inst. Pasteur* 10:511-523 (1896). Bacteriophage [Internet]. 2011 May 1;1(3):117-26. Available from: <https://doi.org/10.4161/bact.1.3.16736>
2. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG. Bacteriophage Therapy. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2001;45(3):649-59. Available from: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/aac.45.3.649-659.2001>
3. Ross A, Ward S, Hyman P. More Is Better: Selecting for Broad Host Range Bacteriophages. *Front Microbiol* [Internet]. 2016;7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.01352>
4. Faruque SM, Mekalanos JJ. Phage-bacterial interactions in the evolution of toxigenic *Vibrio cholerae*. *Virulence* [Internet]. 2012;3(7):556-65. Available from: <https://doi.org/10.4161/viru.22351>

5. Popescu M, Van Belleghem JD, Khosravi A, Bollyky PL. Bacteriophages and the Immune System. *Annu Rev Virol* [Internet]. 2021;8(1):415-35. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-091919-074551>
6. Gu J, Liu X, Li Y, Han W, Lei L, Yang Y, et al. A method for generation phage cocktail with great therapeutic potential. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(3):e31698. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC3291564>
7. Nikolich MP, Filippov AA. Bacteriophage Therapy: Developments and Directions. *Antibiotics* [Internet]. 2020;9(3). Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/3/135>
8. Burrowes B, Harper DR, Anderson J, McConville M, Enright MC. Bacteriophage therapy: potential uses in the control of antibiotic-resistant pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2011;9(9):775-85. Available from: <https://doi.org/10.1586/eri.11.90>
9. Steele A, Stacey HJ, de Soir S, Jones JD. The Safety and Efficacy of Phage Therapy for Superficial Bacterial Infections: A Systematic Review. *Antibiotics* [Internet]. 2020;9(11). Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/11/754>
10. Elder JT, Nair RP, Guo SW, Henseler T, Christophers E, Voorhees JJ. The Genetics of Psoriasis. *Arch Dermatol* [Internet]. 1994 Feb 1;130(2):216-24. Available from: <https://doi.org/10.1001/archderm.1994.01690020082014>
11. Hatoum-Aslan A, Hatoum-Aslan A. The phages of staphylococci: critical catalysts in health and disease. *Trends Microbiol* [Internet]. 2021;v. 29(12):1117-1129-2021 v.29 no.12. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2021.04.008>
12. Castillo DE, Nanda S, Keri JE. Propionibacterium (Cutibacterium) acnes Bacteriophage Therapy in Acne: Current Evidence and Future Perspectives. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2019;9(1):19-31. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13555-018-0275-9>
13. Wang H, Chan HH, Ni MY, Lam WW, Chan WMM, Pang H. Bacteriophage of the Skin Microbiome in Patients with Psoriasis and Healthy Family Controls. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 2020;140(1):182-190.e5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X19317877>
14. Plumet L, Ahmad-Mansour N, Dunyach-Remy C, Kissa K, Sotto A, Lavigne JP, et al. Bacteriophage Therapy for Staphylococcus Aureus Infections: A Review of Animal Models, Treatments, and Clinical Trials. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2022;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.907314>
15. Loganathan A, Manohar P, Eniyan K, VinodKumar CS, Leptihn S, Nachimuthu R. Phage therapy as a revolutionary medicine against Gram-positive bacterial infections. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci* [Internet]. 2021;10(1):49. Available from: <https://doi.org/10.1186/s43088-021-00141-8>
16. González Chico MG, Hernández Bandera N, Herrera Lazo S, Laica Sailema N. Assessment of the Relevance of Intercultural Medical Care. *Neutrosophic sampling. Neutrosophic Sets and Systems*. 2021;44(1). Disponible en: https://digitalrepository.unm.edu/nss_journal/vol44/iss1/46
17. Viteri Villa M, Wong Vázquez L, Zúñiga Viteri R. Neutrosophic Health Analysis in Times of COVID-19. *Int J Neutrosophic Sci*. 2022;18(3):218-226.
18. Ramos Argilagos M, Valencia Herrera Á, Vayas Valdiviezo W. Evaluación de estrategias de educación nutricional en escuelas del Ecuador utilizando TOPSIS neutrosófico. *Rev Int Cienc Neutrosóficas*. 2022;18(3):208-217.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Jeanneth Elizabeth Jami Carrera, Joshua Ismael Paredes Cisneros, Natalia del Carmen Andrade Cordero, Nayely Belén Quintana Amores.

Investigación: Jeanneth Elizabeth Jami Carrera, Joshua Ismael Paredes Cisneros, Natalia del Carmen Andrade Cordero, Nayely Belén Quintana Amores.

Redacción - borrador original: Jeanneth Elizabeth Jami Carrera, Joshua Ismael Paredes Cisneros, Natalia del Carmen Andrade Cordero, Nayely Belén Quintana Amores.

Redacción - revisión y edición: Jeanneth Elizabeth Jami Carrera, Joshua Ismael Paredes Cisneros, Natalia del Carmen Andrade Cordero, Nayely Belén Quintana Amores.