



**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA**

Facultad de Ciencias  
Programa de Maestría en Microbiología

**Terapia fágica para bacteriemia por *Staphylococcus aureus*: una revisión de la seguridad, eficacia y perspectivas futuras**

**Mauricio Humberto Rodríguez Panduro**

Bogotá D.C., Colombia

Diciembre de 2025

# **Terapia fágica para bacteriemia por *Staphylococcus aureus*: una revisión de la seguridad, eficacia y perspectivas futuras**

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para obtener el título de

**Magíster en Microbiología**  
(Modalidad de Profundización)

**Mauricio Humberto Rodríguez Panduro**  
Biólogo

Director:

**Carolina Guzmán Luna**  
Bacterióloga., Esp., MSc., PhD.  
Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico  
Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Línea de Investigación:  
Vida y salud

Grupos de investigación: Biotecnología y genética UCMC / Bioprocesos y Control

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca  
Facultad de Ciencias  
Programa de Maestría en Microbiología  
Bogotá D.C., Colombia  
Diciembre de 2025

## **Dedicatoria**

*Este trabajo es el resultado de un viaje que no habría sido posible sin las personas que iluminaron el camino.*

*Dedico este logro, en primer lugar, a mi familia, mi refugio y mi ancla. Su amor ha sido la fuerza silenciosa que me ha sostenido en cada paso. A mi esposa, Yanira, mi cómplice y mi más grande apoyo; tu fe en mi capacidad superó a la mía en incontables ocasiones, convirtiendo los obstáculos en simples desafíos. Gracias por caminar a mi lado.*

*A Victor, a Humberto; quienes supieron ofrecer un respiro y una sonrisa, siempre.*

*Este trabajo está también dedicado a los soñadores incansables; a quienes un día se propusieron una meta que parecía lejana y, a base de persistencia, la convirtieron en realidad. Porque la ciencia, como los sueños, se construye con cada pequeño esfuerzo.*

## Agradecimientos

Este viaje académico llega a su fin, y con él nace un profundo sentimiento de gratitud. En primer lugar, agradezco a la **Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca** por su generoso y amplio apoyo para ser parte de este proceso de formación. El soporte financiero durante mi maestría, es de resaltar como factor motivador y facilitador para materializar este sueño.

Mi sincero reconocimiento a los decanos y directores del programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, por su invaluable apoyo y por fomentar un ambiente propicio para la investigación y el aprendizaje. A todos mis profesores de la maestría, gracias. De cada uno aprendí valiosas lecciones que trascienden las aulas; les reconozco y admiro por su dedicación, su saber y por compartirlo con tanta pasión.

Quiero dedicar un agradecimiento especial, lleno de respeto y aprecio, a mi directora, la **Dra. Carolina Guzmán Luna**. Su dominio en el fascinante mundo de los bacteriófagos fue la luz que guió este trabajo. Pero más allá de su brillantez científica, le agradezco su sabiduría, su paciencia y por ser esa voz de aliento que me impulsó a seguir adelante cuando no era fácil continuar y la fe parecía perdida. Gracias por enseñarme a creer en el proceso.

Por último, reconozco que soy el resultado de las oportunidades y las personas que me han formado a lo largo de los años. Mi gratitud se extiende a la Universidad Nacional de Colombia, la Fundación Instituto de Inmunología de Colombia, la Secretaría de Salud Departamental del Amazonas, la Gobernación del Amazonas, la London School of Hygiene & Tropical Medicine, el Hospital Clínic de Barcelona y el Centro de Investigaçãõ em Saúde de Manhiça (CISM) en Mozambique, en especial al **Dr. Pedro Alonso** y **Dr. Alfredo Mayor**. Cada una de estas experiencias ha sido un pilar en mi formación.

## Resumen

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA), especialmente aquella causada por cepas meticilino-resistentes (SARM), constituye un problema de salud pública global debido a su alta morbimortalidad y la creciente ineficacia de los antibióticos. Entre los datos más relevantes publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se destaca la clasificación de *S. aureus* como un patógeno de prioridad alta para la investigación de nuevos tratamientos, asociándose a más de 700.000 muertes anuales a nivel global. Los tratamientos convencionales abordan un esquema de terapia antimicrobiana consistente principalmente en vancomicina o daptomicina, alcanzando eficiencias clínicas que a menudo no superan el 60-80%, dejando una brecha significativa de fracaso terapéutico.

En este escenario, la terapia fágica resurge como una alternativa terapéutica con ventajas a destacar, como la alta especificidad en la bacteria diana, la capacidad de autorreplicación en el sitio de infección y la actividad contra biopelículas; sin embargo, es pertinente seguir investigando sobre la estandarización de la producción, la farmacocinética clínica y el establecimiento de un marco normativo claro. Se han publicado estudios en países como Estados Unidos, Bélgica y Australia, en los cuales el tratamiento con cócteles de fagos líticos purificados ha logrado mejorar el pronóstico clínico con tasas de éxito reportadas entre el 70% y el 88% en casos de uso compasivo y ensayos controlados.

En América Latina, los estudios clínicos que soporten esta alternativa terapéutica son escasos, limitándose principalmente a iniciativas regulatorias incipientes como en Uruguay o investigaciones preclínicas. Para Colombia y la región, se cuenta con capacidades científicas y una vasta biodiversidad, soportadas en grupos de investigación locales (Universidad de los Andes, Universidad Nacional y AGROSAVIA, entre otros) que han aislado fagos nativos con potencial lítico. Esta realidad abre una importante oportunidad para la investigación y el desarrollo biotecnológico de la terapia fágica, con un potencial impacto en la reducción de la alta mortalidad asociada a la BSA.

En este trabajo se analizó la evidencia científica actual sobre la seguridad y eficacia de esta terapia, sola o en combinación con antibióticos, para el tratamiento de la BSA. Para ello, se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, EMBASE y LILACS/SciELO, abarcando publicaciones entre 2015 y 2025. Se incluyeron estudios preclínicos in vivo, ensayos clínicos y series de casos que evaluaron la terapia fágica contra *S. aureus*.

La evidencia preclínica en modelos murinos de sepsis y bacteriemia soporta consistentemente la eficacia de los fagos para reducir la carga bacteriana y aumentar la supervivencia. La evidencia clínica, aunque limitada, evidencia un perfil de seguridad favorable y resultados positivos en infecciones complejas, destacando el reciente ensayo clínico diSArm (2025), que mostró una mejora significativa en la respuesta clínica, alcanzando un 88% de éxito en el grupo tratado con fagos frente al 58% en el grupo placebo en pacientes con bacteriemia complicada. La terapia combinada fago-antibiótico evidencia un claro potencial sinérgico, aunque se han reportado interacciones antagónicas con antibióticos bacteriostáticos.

Se concluye que la terapia fágica es una estrategia fundamentada que puede combatir la BSA, posicionándose principalmente como terapia adyuvante. No obstante, su implementación enfrenta desafíos críticos como la necesidad de ensayos clínicos confirmatorios de fase III, la estandarización de la producción bajo buenas prácticas de manufactura (BPM) y la definición de una vía regulatoria adaptada al contexto nacional.

**Palabras clave:** bacteriófagos, terapia fágica, *Staphylococcus aureus*, bacteriemia, resistencia bacteriana.

## Abstract

*Staphylococcus aureus* bacteremia (SAB), particularly caused by methicillin-resistant strains (MRSA), constitutes a global public health problem due to its high morbidity and mortality and the increasing inefficacy of antibiotics. Among the most relevant data published by the World Health Organization (WHO), the classification of *S. aureus* as a high-priority pathogen for the research of new treatments stands out, being associated with more than 700,000 deaths annually worldwide. Conventional treatments address an antimicrobial therapy scheme consisting mainly of vancomycin or daptomycin, reaching clinical efficiencies that often do not exceed 60-80%, leaving a significant gap of therapeutic failure.

In this scenario, phage therapy re-emerges as a promising therapeutic alternative. Its main advantages include high specificity, the capacity for self-replication at the infection site, and activity against biofilms; however, further investigation is pertinent regarding production standardization, clinical pharmacokinetics, and the establishment of a clear regulatory framework. Studies have been published in countries such as the United States, Belgium, and Australia, in which treatment with purified lytic phage cocktails has managed to improve clinical prognosis with reported success rates between 70% and 88% in compassionate use cases and controlled trials.

In Latin America, clinical studies supporting this therapeutic alternative are scarce, limited mainly to incipient regulatory initiatives as in Uruguay or preclinical research. For Colombia and the region, there are scientific capabilities and vast biodiversity, supported by local research groups (Universidad de los Andes, Universidad Nacional and AGROSAVIA, among others) that have already isolated native phages with lytic potential. This reality opens an important opportunity for the research and biotechnological development of phage therapy, with a potential impact on reducing the high mortality associated with SAB.

This work analyzed the current scientific evidence regarding the safety and efficacy of this therapy, alone or in combination with antibiotics, for the treatment of SAB. To this end, a systematic search was conducted in the PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, EMBASE, and LILACS/SciELO databases, covering publications between 2015 and 2025. In vivo preclinical studies, clinical trials, and case series evaluating phage therapy against *S. aureus* were included.

Preclinical evidence in murine models of sepsis and bacteremia consistently supports the efficacy of phages in reducing bacterial load and increasing survival. Clinical evidence, although limited, demonstrates a favorable safety profile and positive results in complex infections, highlighting the recent diSArm clinical trial (2025), which showed a significant improvement in clinical response, reaching an 88% success rate in the phage-treated group versus 58% in the placebo group in patients with complicated bacteremia. Combined phage-antibiotic therapy evidences a clear synergistic potential, although antagonistic interactions with bacteriostatic antibiotics have been reported.

It is concluded that phage therapy is a grounded strategy to combat SAB, positioning itself mainly as an adjuvant therapy. Nevertheless, its implementation faces critical challenges such as the need for confirmatory Phase III clinical trials, the standardization of production under Good Manufacturing Practices (GMP), and the definition of a regulatory pathway adapted to the national context.

**Keywords:** bacteriophages, phage therapy, *Staphylococcus aureus*, bacteremia, bacterial resistance.

# Tabla de contenido

<b>Lista de figuras</b>	<b>11</b>
<b>Lista de tablas</b>	<b>12</b>
<b>Lista de abreviaturas y definición</b>	<b>13</b>
1. Términos Clínicos y Microbiológicos	13
2. Compuestos, Moléculas y Parámetros Biológicos	13
3. Entidades, Programas y Normativas	14
4. Términos Metodológicos	15
<b>1. Introducción</b>	<b>13</b>
<b>2. Objetivos</b>	<b>16</b>
2.1 Objetivo general	16
2.2 Objetivos específicos	16
<b>3. Marco conceptual y generalidades</b>	<b>17</b>
3.1 La bacteriemia por <i>S. aureus</i>	17
3.2 Clasificación epidemiológica y clínica de la bacteriemia por <i>S. aureus</i>	19
3.3 Tratamiento de la bacteriemia por <i>S. aureus</i>	21
3.4 Desafíos terapéuticos en el tratamiento de la BSA y sus limitaciones	22
3.5 Fundamentos de la terapia fágica	26
3.6 Uso de la terapia fágica en infecciones por <i>S. aureus</i>	32
3.7 Marco normativo y regulatorio de la terapia fágica	36
<b>4. Metodología</b>	<b>41</b>
4.1 Tipo de Estudio	41
4.2 Estrategia de búsqueda y fuentes de información	41
4.3 Criterios de Selección	42
4.4 Proceso de recolección y extracción de datos	43
4.5 Análisis y síntesis de la información	43
4.6 Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de la evidencia con aplicación del marco GRADE	43
4.7 Declaración sobre el uso de herramientas de inteligencia artificial	44
<b>5. Resultados</b>	<b>45</b>
5.1 Resultados de la estrategia de búsqueda bibliográfica	45
5.2 Evidencia preclínica de la terapia fágica contra <i>S. aureus</i>	46
5.3 Análisis de la evidencia clínica y eficacia y seguridad de la terapia fágica contra infecciones de <i>S. aureus</i> y bacteriemias en humanos	51
5.4 Perfil de seguridad de la terapia fágica mediante la identificación y clasificación de los efectos adversos y las respuestas inmunes reportadas	55
5.5 Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de la evidencia con aplicación del marco GRADE	58
5.6 Terapias combinadas: interacción entre antibióticos y virus bacteriófagos en la terapia fágica	62
<b>6. Discusión</b>	<b>65</b>

<b>7. Conclusiones</b>	<b>78</b>
<b>8. Recomendaciones</b>	<b>80</b>
8.1 Recomendaciones metodológicas para futuras revisiones	81
8.2 Recomendaciones para la investigación clínica y traslacional	81
8.3 Recomendaciones para la Investigación Básica y Preclínica	82
8.4 Recomendaciones para la implementación en Colombia	82
<b>9. Apropiación Social del Conocimiento y/o publicaciones</b>	<b>83</b>
<b>10. Referencias bibliográficas</b>	<b>84</b>
<b>11. Anexos</b>	<b>103</b>
11.1 Anexo 1. Propuesta de ruta escalonada para posible implementación de la terapia fágica en Colombia	103
11.2 Anexo 2. Estrategia detallada de búsqueda bibliográfica	104
11.3 Anexo 3 Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de la evidencia con aplicación del marco GRADE	107

## **Lista de figuras**

Figura 1. Enfoques emergentes para abordar la resistencia a los antibióticos.

Figura 2. Diagrama de flujo para la identificación y selección de estudios.

## Lista de tablas

Tabla 1. Definición y clasificación de las bacteriemias, tratamiento preferente y duración

Tabla 2. Ventajas y desventajas de la terapia fágica

Tabla 3. Aplicación de la Terapia Fágica en diferentes infecciones ocasionadas por *S. aureus*

Tabla 4. Marco regulatorio y normativo de la terapia a nivel mundial con experiencias de aprendizaje para Colombia

Tabla 5. Capacidades de Colombia en el trabajo con virus bacteriófagos

Tabla 6. Ensayos de terapia fágica en modelos preclínicos contra infecciones de *S. aureus*

Tabla 7. Ensayos de terapia fágica en modelo murino de bacteriemia por *S. aureus*

Tabla 8. Ensayos clínicos de terapia fágica en bacteriemias ocasionadas por *S. aureus*

Tabla 9. Análisis cualitativo de calidad de evidencia GRADE de estudios clínicos reportados de terapia fágica en BSA

Tabla 10. Resultados de seguridad y eficacia de terapia fágica combinada con antibióticos

Tabla 11. Análisis de Oportunidades de la terapia fágica en BSA

# Lista de abreviaturas y definición

## 1. Términos Clínicos y Microbiológicos

**BSA:** Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*

**BSA-BAC:** Bacteriemia por *S. aureus* Adquirida en la Comunidad

**BSA-BACS:** Bacteriemia por *S. aureus* Asociada a Cuidados de Salud de Inicio Comunitario

**BSA-BAH:** Bacteriemia por *S. aureus* Adquirida Intrahospitalaria

**CMI:** Concentración Mínima Inhibitoria

**EAG:** Eventos Adversos Graves

**FEV1:** Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo

**hVISA:** *heterogeneous Vancomycin-Intermediate Staphylococcus aureus*

**IM:** Vía Intramuscular

**IP:** Vía Intraperitoneal

**IV:** Vía Intravenosa

**LVAD:** Left Ventricular Assist Device (Dispositivo de Asistencia Ventricular Izquierda)

**MDR:** Multidrogorresistencia

**PK/PD:** Farmacocinética/Farmacodinamia

**SARM:** *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina

**SASM:** *Staphylococcus aureus* Sensible a Meticilina

**SFA:** Sinergia Fago-Antibiótico

**SOC:** Standard of Care (Estándar de Cuidado)

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

**UFP:** Unidad Formadora de Placa

**VISA:** *Vancomycin-Intermediate Staphylococcus aureus*

## 2. Compuestos, Moléculas y Parámetros Biológicos

**ADN:** Ácido Desoxirribonucleico

**ARN:** Ácido Ribonucleico

**AUC:** Área Bajo la Curva

**CPK:** Creatina Quinasa

**CRISPR:** Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Interespaciadas

**LPS:** Lipopolisacárido

**LTA:** Ácido Lipoteicoico

**PCR:** Proteína C Reactiva

**PRPs:** Penicilinas Resistentes a Penicilinas

**PRRs:** Pattern Recognition Receptors (Receptores de Reconocimiento de Patrones)

**TLR:** Toll-Like Receptors (Receptores de Tipo Toll)

**TMP-SMX:** Trimetoprim-Sulfametoxazol

**TNF- $\alpha$ :** Factor de Necrosis Tumoral alfa

**tPA:** Activador Tisular del Plasminógeno

### **3. Entidades, Programas y Normativas**

**AAC:** Autorisation d'accès compassionnel

**ANSM:** Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios (Francia)

**ECA:** Ensayo Clínico Aleatorizado

**eIND:** Emergency Investigational New Drug (Uso de Emergencia de un Fármaco en Investigación)

**FDA:** Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos)

**GMP:** Good Manufacturing Practices (Buenas Prácticas de Manufactura)

**ICTV:** Comité Internacional de Taxonomía de Virus

**IDSA:** Infectious Diseases Society of America

**IND:** Investigational New Drug (Fármaco en Investigación)

**INVIMA:** Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

**NIH:** National Institutes of Health (Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos)

**TAIL $\Phi$ R:** Tailored Antibacterials and Innovative Laboratories for Phage Research

## **4. Términos Metodológicos**

**LLM:** Large Language Model (Modelo de Lenguaje Grande)

# 1. Introducción

*S. aureus*, una bacteria Gram positiva que forma parte de la microbiota humana, se ha consolidado como uno de los patógenos oportunistas de mayor impacto a nivel mundial, siendo una causa principal de morbilidad y mortalidad tanto en el ámbito comunitario como intrahospitalario (1-3). Su notable capacidad para causar enfermedad reside en diversos factores de virulencia —incluyendo toxinas, enzimas y proteínas de superficie— que le permiten colonizar, invadir tejidos, evadir la respuesta inmune y formar biopelículas en dispositivos médicos, lo que lo convierte en un persistente desafío clínico (3-8, 11-17).

El espectro de infecciones que ocasión abarca desde afecciones cutáneas leves hasta enfermedades sistémicas devastadoras como la endocarditis, la osteomielitis y, de manera crítica, la bacteriemia (7, 8). Además, su circulación entre humanos, animales y el ambiente subraya la necesidad de un abordaje integral bajo los conceptos de "Una Salud" (*One Health*) y "Un Bienestar" (*One Welfare*) (9-12). El problema se ha agudizado drásticamente con la emergencia de cepas resistentes a los antibióticos, particularmente resistente a la meticilina. Este hecho llevó a la OMS a clasificar a *S. aureus* (SARM) como un patógeno de prioridad alta debido a su prevalencia y resistencia a múltiples antibióticos, especialmente en entornos de atención médica (1).

La adquisición del gen *mecA* transformó el panorama terapéutico al conferir resistencia a los antibióticos betalactámicos, limitando severamente las opciones de tratamiento (2, 13-17). A nivel global, sólo en 2019, se estima que el SARM estuvo asociado a 754,000 muertes (18). La BSA es considerada la manifestación clínica más grave de esta infección, con una tasa de mortalidad que oscila entre el 20% y el 40%, consolidándose como un problema de salud pública de primer orden (18-22). A diferencia de otros aislamientos, la presencia de *S. aureus* en sangre casi siempre es clínicamente significativa, demandando una intervención inmediata dada su alta patogenicidad (3, 21-28). A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, la eficacia de los tratamientos actuales para la BSA alcanza un 60-80%, dejando una brecha de fracaso terapéutico que obliga a recurrir a "terapias de rescate" (3, 16, 23-31).

Este desafío global tiene una repercusión crítica en América Latina y, específicamente, en Colombia. En el contexto nacional, *S. aureus* figura entre los tres principales patógenos aislados en hemocultivos, asociándose a tasas de mortalidad por BSA equiparables a los registros más altos a nivel mundial. Esta situación se agrava por la alta prevalencia de SARM en aislados invasivos que, según reportes del Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá (GREBO), oscila entre el 35% y el 45% en instituciones de alta complejidad. Tal realidad no solo conlleva un elevado costo en vidas, sino que impone una carga económica sustancial al sistema de salud, comparable a la observada en escenarios internacionales donde los costos alcanzan los 40.000 USD por episodio (13, 32-36).

Ante este panorama de multirresistencia, la terapia fágica se posiciona como una estrategia biotecnológica de alto valor, dada su farmacodinamia única. A diferencia de los antimicrobianos convencionales, los bacteriófagos operan mediante mecanismos de lisis y replicación in situ que son independientes de los perfiles de resistencia antibiótica del huésped bacteriano. Si bien su descubrimiento precede a la era antibiótica, la actual crisis de salud pública exige trascender el interés histórico y validar su utilidad clínica moderna. Por tanto, resulta perentorio realizar una evaluación sistemática y rigurosa de la evidencia sobre su seguridad y eficacia, focalizada específicamente en el manejo de cuadros complejos como la BSA (37).

En consecuencia, el presente trabajo se fundamenta en la necesidad de sistematizar el conocimiento vigente para determinar el alcance real de la terapia fágica. Se busca generar un aporte teórico sólido frente a la crisis de resistencia antimicrobiana, con una proyección social pertinente para el sistema de salud colombiano. El objetivo último es consolidar una base de evidencia que sustente el desarrollo de futuras guías clínicas, protocolos de investigación traslacional y la toma de decisiones regulatorias tanto en el ámbito nacional como internacional.

Bajo este contexto, la presente investigación se articuló en torno al siguiente interrogante central: ¿Cuál es el nivel de respaldo científico actual respecto a la seguridad y eficacia de la terapia fágica, aplicada en monoterapia o en esquemas combinados, para el manejo específico de la bacteriemia por *S. aureus*? En consecuencia, el estudio se orientó hacia una evaluación integral de la evidencia disponible que permitiera dilucidar esta cuestión. Para ello, se abordó sistemáticamente la síntesis de hallazgos en modelos preclínicos in vivo y el análisis crítico de los datos de eficacia clínica en humanos, contrastando estos resultados con la caracterización del perfil de seguridad reportado para esta estrategia terapéutica..

Inicialmente se presenta el marco conceptual que detalla la problemática de la bacteriemia por *S. aureus* y los fundamentos de la terapia fágica. Posteriormente, se describe la metodología empleada para la búsqueda y selección de la evidencia. El capítulo central presenta los resultados y la discusión de manera integrada, analizando la evidencia preclínica, clínica y de seguridad. Finalmente, se exponen las conclusiones derivadas del análisis, los retos a futuro y las perspectivas de implementación de esta terapia en Colombia.

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo general**

1. Evaluar la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la terapia fágica en el tratamiento de bacteriemias causadas por *S. aureus*.

### **2.2 Objetivos específicos**

1. Sintetizar la evidencia preclínica *in vivo* sobre la eficacia de la terapia fágica, evaluando variables como la reducción de la carga bacteriana y el aumento de la supervivencia en modelos animales.
2. Analizar los datos de eficacia clínica reportados en humanos, enfocándose en resultados como tasas de éxito, eficacia de control microbiológico y mortalidad.
3. Describir los hallazgos sobre seguridad de la terapia fágica mediante la identificación y clasificación de los efectos adversos y las respuestas inmunes reportadas.

### **3. Marco conceptual y generalidades**

#### **3.1 La bacteriemia por *S. aureus***

La BSA es una de las infecciones del torrente sanguíneo más comunes y representa un complejo proceso que inicia a menudo desde focos primarios como infecciones de piel y tejidos blandos, sitios quirúrgicos o dispositivos intravasculares (3, 16, 23, 39-42). Una vez en el torrente sanguíneo, su fisiopatología se caracteriza por la capacidad de diseminarse por vía hematógica e interactuar con el endotelio vascular y el sistema de coagulación, causando complicaciones asociadas a diseminación sistemática graves como endocarditis, osteomielitis vertebral o abscesos cerebrales (26-27).

El desafío clínico se magnifica por las estrategias de persistencia de la bacteria, como la formación de biopelículas en dispositivos implantables y su capacidad para interiorizarse en células del hospedero, mecanismos que la protegen de la acción de los antibióticos y del sistema inmune (38). La alta prevalencia de SARM y la frecuente recurrencia de la infección contribuyen a una mortalidad persistentemente elevada. Esta dificultad se agrava al no poder identificar el foco primario hasta en un 25% de los casos, a pesar de los avances terapéuticos (19, 23).

Una vez en la sangre, *S. aureus* se enfrenta a una rápida depuración por el sistema inmune innato, especialmente por los macrófagos del sistema reticuloendotelial (células de Kupffer hepáticas) y los neutrófilos (24). La bacteria emplea estrategias de evasión inmune para sobrevivir a la respuesta inicial del sistema inmunitario. Estas incluyen la producción de cápsula, la expresión de Proteína A que se une a IgG impidiendo la opsonización, la secreción de inhibidores del complemento y de la quimiotaxis, y la producción de potentes leucocidinas que lisan directamente los fagocitos. *S. aureus* también puede sobrevivir intracelularmente en fagocitos, utilizándolos como vehículo para la diseminación bacteriana y propendiendo por la aparición de focos secundarios a distancia, con las complicaciones propias para el paciente (7-8, 34).

La BSA se caracteriza por una elevada carga de morbilidad, derivada de su propensión a causar complicaciones infecciosas a distancia y de la respuesta inflamatoria sistémica que induce. Incluso los pacientes que sobreviven pueden experimentar secuelas significativas que afectan su funcionalidad y calidad de vida a largo plazo (2, 23-26, 44-45). Dentro de las complicaciones más importantes y graves por *S. aureus* se encuentra el proceso inflamatorio que termina afectando las membranas que revisten el interior de las cavidades y las válvulas del corazón; patología conocida como endocarditis infecciosa. Se estima que entre el 10% y el 30% de los episodios de BSA se complican con esta patología; caracterizada por la formación de vegetaciones, que son cúmulos bacterianos, células inflamatorias, plaquetas y fibrina, que se adhieren a las válvulas del corazón, principalmente en poblaciones de alto riesgo (ej. portadores de válvulas protésicas o dispositivos intracardiacos y usuarios de drogas intravenosas) (2, 29, 33-36, 54-55).

Además de la endocarditis infecciosa, la diseminación hematógena de *S. aureus* puede originar una amplia variedad de otras infecciones asociadas a siembra hematógena, que pueden ser clínicamente evidentes o permanecer ocultas, entre las que se encuentran las infecciones osteoarticulares, como la espondilodiscitis; que constituye una complicación clásica. La artritis séptica, tanto de articulaciones nativas como protésicas, también es común. Ambas condiciones suelen requerir tratamientos antibióticos muy prolongados (4-8 semanas o más) y a menudo desbridamiento quirúrgico. Otras complicaciones para destacar son los abscesos profundos, infecciones pulmonares, meningitis e infecciones de piel y tejidos blandos a distancia y miositis (2, 4, 26-29, 33-36, 56).

La respuesta inflamatoria sistémica a la bacteriemia y a las toxinas derivadas de la bacteria en forma de superantígenos, puede evolucionar a sepsis, sepsis grave y shock séptico, con disfunción multiorgánica asociada. La necesidad de ingreso en UCI (Unidad de cuidado intensivo) y de soporte vasopresor y/o ventilatorio es un indicador de gravedad. La duración de la estancia hospitalaria en pacientes con BSA es típicamente prolongada, con medianas que a menudo superan las dos semanas, y se incrementa sustancialmente en presencia de complicaciones. Finalmente, las recaídas o recurrencias de la BSA después de un curso de tratamiento son un problema relevante, ocurriendo en un rango que puede ir de un 5 a 15% de los pacientes, y se asocian a focos no identificados y/o erradicados, la presencia de material protésico infectado o posiblemente a la persistencia intracelular de la bacteria (19, 23, 25, 30, 43, 49-50).

## **3.2 Clasificación epidemiológica y clínica de la bacteriemia por *S. aureus***

La clasificación epidemiológica de la BSA es una etapa crítica en el manejo clínico inicial, ya que informa sobre la fuente más probable de la infección, el fenotipo de resistencia a antibióticos (particularmente SARM - Cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina versus SASM - cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina) y, de alguna manera, el pronóstico (19, 23, 51). Basadas en el lugar y el momento de adquisición de la infección, la BSA se clasifica en tres tipos:

1. Bacteriemia por *S. aureus* adquirida en la comunidad (BSA-BAC): esta se diagnostica en pacientes ambulatorios o dentro de las primeras 48 horas de ingreso hospitalario, siempre que no existan antecedentes recientes significativos de contacto con el sistema hospitalario (definido como ausencia de hospitalización, cirugía, hemodiálisis o residencia en centros de larga estancia en los últimos 90 días a 1 año).
2. Bacteriemia por *S. aureus* asociada a cuidados de salud de inicio comunitario (BSA-BACS): se diagnostica también al ingreso, o en las primeras 48 horas, pero en pacientes con factores de riesgo relevantes de exposición previa al sistema hospitalario (ej. hemodiálisis, hospitalización reciente, quimioterapia, catéteres permanentes, residente de hogar geriátrico).
3. Bacteriemia adquirida por *S. aureus* intrahospitalaria (BSA-BAH): se diagnostica cuando el primer hemocultivo positivo se obtiene después de 48 horas de la admisión hospitalaria, presumiendo que la infección fue adquirida durante la hospitalización (40-42, 45, 52).

La clasificación epidemiológica de la BSA sigue siendo útil, porque las cepas SARM son tradicionalmente más prevalentes en entornos intrahospitalarios y asociados a cuidados de salud, aunque el incremento en casos de BSA-BAC pone en entredicho parcialmente estas diferencias (19, 23, 29). Además, los pacientes con BSA-BAH o BSA-BACS suelen tener más comorbilidades, lo que impacta en el pronóstico (29).

La BSA se clasifica clínicamente en no complicada y complicada, distinción que establece la duración del tratamiento (3, 23-25, 31), ver Tabla 1. Los criterios estrictos para BSA no complicada incluyen la exclusión definitiva de endocarditis (usualmente mediante ecocardiografía), la ausencia de material protésico implantado (valvular, articular, vascular), la ausencia de evidencia clínica o radiológica de focos infecciosos secundarios a distancia, la rápida defervescencia (<72h) tras iniciar terapia efectiva y la demostración de aclaramiento rápido de la bacteriemia mediante hemocultivos de seguimiento negativos obtenidos a las 48-96 horas (3, 23-25, 53).

Cualquier episodio que no cumpla todos los requisitos referidos anteriormente, se considera complicado. Esta categoría incluye explícitamente la presencia de endocarditis, diseminación sistémica, infección de prótesis, bacteriemia persistente (definida variablemente como hemocultivos positivos >2-4 días) o falta de respuesta clínica adecuada (3, 23-25). Aunque esta clasificación es importante en las guías actuales (ej. IDSA - *Infectious Diseases Society of America*), su aplicación puede ser compleja y se ha criticado por agrupar situaciones de riesgo muy diversas (desde factores de riesgo hasta complicaciones establecidas) y por no capturar completamente la heterogeneidad en el pronóstico, lo que impulsa la búsqueda de enfoques más estratificados o individualizados (20, 25-27, 31, 40-42).

**Tabla 1. Definición y clasificación de las bacteriemias, tratamiento preferente y duración**

ITEM	SASM Bacteriemia No complicada	SASM Bacteriemia Complicada	SARM Bacteriemia No complicada	SARM Bacteriemia Complicada
<b>Definición</b>	Sin endocarditis; sin implantes infectados; hemocultivos control negativos; defervescencia <72 h; sin focos secundarios a distancia.	Endocarditis, prótesis infectada, abscesos, osteomielitis, persistencia >48-72 h, o deterioro clínico.	Criterios de "no complicada" + SARM aislado.	Endocarditis, prótesis infectada, diseminación sistemática, persistencia bacteriológica o shock.

<b>Tratamiento preferente</b>	Oxacilina/nafcilin a intravenosa (IV) (ej. oxacilina 2 g IV c/4 h) o cefazolina 2 g IV c/8 h.	Oxacilina/cefazolin a IV; manejo quirúrgico/control de foco; rifampicina en combinaciones seleccionadas para infecciones de prótesis.	Vancomicina (IV). Guiada por área bajo la curva (AUC) 400–600 mg·h/L) o daptomicina IV (6–8 mg/kg; muchos expertos recomiendan 8–10 mg/kg).	Vancomicina (Guiada por AUC) o daptomicina a dosis altas (8–10 mg/kg); considerar combinaciones en fallas; control de foco quirúrgico.
<b>Duración</b>	≥14 días desde el primer hemocultivo negativo	4–6 semanas	≥14 días desde aclaramiento	4–6 semanas o más

### 3.3 Tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus*

El tratamiento de la BSA se focaliza en el diagnóstico temprano y la terapia empírica. Ante la sospecha clínica de BSA, es crucial la obtención pronta de hemocultivos (mínimo 2 sets de sitios diferentes) antes de la administración de antibióticos. El inicio temprano de una terapia antibiótica empírica apropiada es vital, especialmente en pacientes sépticos. En muchos entornos hospitalarios, esto implica incluir cobertura empírica para SARM haciendo uso de vancomicina o daptomicina, hasta contar con el fenotipo de resistencia del agente infeccioso. Una vez se confirma la sensibilidad a la metilina (en el caso de SASM), el tratamiento debe ser desescalado a un beta-lactámico antiestafilocócico, ya que han demostrado ser superiores a la vancomicina en estos casos (3, 27, 53-56).

La duración de la antibioticoterapia intravenosa es un aspecto crucial y depende de la clasificación del episodio como no complicado (≥14 días IV) o complicado (usualmente 4-6 semanas IV, o incluso más para osteomielitis o infección protésica) (53-56). El control del foco infeccioso es crucial en el abordaje de la BSA y fallas en esta etapa es una causa frecuente de fracaso terapéutico y recaída. Implica la identificación meticulosa de la fuente primaria de la bacteriemia y su erradicación física siempre que sea posible (55-57).

Entre las acciones de erradicación física se encuentra la retirada de catéteres intravasculares infectados (considerado mandatorio en casi todos los casos de BSA asociada a catéter), drenaje de abscesos (cutáneos o profundos), desbridamiento quirúrgico de tejido necrótico o infectado (ej. osteomielitis, fascitis necrosante), y retirada o recambio de dispositivos protésicos infectados (válvulas cardíacas, prótesis articulares, material de osteosíntesis). Al presentarse complicaciones, se requiere con urgencia la búsqueda activa de focos secundarios a distancia y un abordaje multidisciplinario (16, 27, 44, 55-57).

Otro aspecto importante es determinar cuándo realizar el control del foco de la infección. En los casos estables, si se requiere cirugía; se puede programar tras iniciar la terapia antibiótica. En pacientes hemodinámicamente inestables, se hace urgente el control del foco. Sin embargo, en ocasiones el foco no puede ser erradicado, por lo que se requiere iniciar terapia antibiótica supresora crónica, con pronósticos desfavorables (41, 44, 49, 57-61).

### **3.4 Desafíos terapéuticos en el tratamiento de la BSA y sus limitaciones**

Para la BSA causada por SASM, los antibióticos  $\beta$ -lactámicos con actividad antiestafilocócica son el tratamiento de elección, con mejores resultados comparados con el uso empírico de la vancomicina. Basada en la evidencia de estudios observacionales y metaanálisis, muestran menor mortalidad, menor fracaso terapéutico y menor tasa de recurrencia con  $\beta$ -lactámicos en comparación con vancomicina en BSA-SASM (Bacteriemia por *S. aureus* sensible a meticilina) (36-41).

Los  $\beta$ -lactámicos de primera línea son: penicilinas resistentes a penicilinas (PRPs) como nafcilina o flucloxacilina y cefazolina de primera generación. Algunos estudios *in vitro* describen el efecto inóculo, en donde la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la cefazolina aumenta de forma proporcional a una alta carga bacteriana; lo que podría asociarse a fallos terapéuticos en infecciones con un inóculo alto (33, 36-37, 41, 65-66).

El abordaje de la BSA por SARM es complejo debido a la resistencia a  $\beta$ -lactámicos y a la menor eficacia o mayor toxicidad de los antibióticos disponibles para el tratamiento de la infección, aunado a que la duración del tratamiento para BSA-SARM (Bacteriemia por *S. aureus* resistente a meticilina) complicada es generalmente de 4 a 6 semanas con tratamiento antibiótico intravenoso, y a menudo más prolongada aún para casos de osteomielitis o endocarditis protésica; suponiendo una carga logística y económica considerable (2,27,57).

La vancomicina debe evitarse como tratamiento definitivo para BSA-SASM, reservándose únicamente para pacientes con alergia grave inmediata (anafilaxia) documentada a  $\beta$ -lactámicos. Se administra por vía intravenosa y requiere monitorización de niveles para optimizar eficacia y minimizar nefrotoxicidad. Sin embargo, su actividad es bacteriostática o lentamente bactericida, tiene una penetración tisular limitada en algunos compartimentos (ej. pulmón, sistema nervioso central, hueso, vegetaciones) y su eficacia clínica disminuye significativamente cuando la concentración mínima inhibitoria se acerca a 2  $\mu\text{g/mL}$ ; concentraciones correspondientes a fenotipos hVISA (*heterogeneous Vancomycin-Intermediate S. aureus*), que se define como una población de *S. aureus* con sensibilidad intermedia heterogénea a la vancomicina (15-16, 26, 53).

La presencia de fenotipos hVISA están relacionados con el fenómeno conocido como heterorresistencia, y es particularmente problemático porque al igual que los fenotipos VISA (*Vancomycin-Intermediate S. aureus*), correspondientes a cepas de *S. aureus* que exhiben una resistencia intermedia a la vancomicina, en las pruebas de susceptibilidad de rutina en el laboratorio clínico a menudo no logran detectarlo, clasificando erróneamente al aislado como sensible a la vancomicina. Esta resistencia "oculta" permite la selección y el crecimiento de la subpoblación resistente durante el tratamiento, lo que conduce a una falla terapéutica, bacteriemia persistente y peores desenlaces clínicos, a pesar de una terapia aparentemente apropiada, en consecuencia, se presenta mayor fracaso terapéutico y mortalidad en estos casos (37, 43, 65-66).

La eficacia de la vancomicina en focos profundos como abscesos se ve comprometida por su limitada penetración tisular. A pesar de esta desventaja, su amplio uso histórico y actividad contra SARM la mantienen como una terapia de primera línea, aunque este posicionamiento es cada vez más cuestionado. Es importante recordar que este antibiótico no debe usarse para neumonía, ya que es inactivada por el surfactante pulmonar. No obstante, dosis altas de daptomicina (entre 8 y 12 mg/Kg/día) sugiere mejores resultados para infecciones graves como la BSA. La daptomicina, un lipopéptido cíclico con actividad bactericida rápida dependiente de concentración, es otra opción en la terapia antibiótica y suele optarse en casos de nefrotoxicidad por vancomicina, bacteriemia persistente o CMI aumentada (15-16, 26, 53).

Otra alternativa es el uso del linezolid, una oxazolidinona bacteriostática, con excelente biodisponibilidad oral y penetración tisular (pulmón, hueso y sistema nervioso central), aprobado para neumonía nosocomial por SARM e infecciones de piel y tejidos blandos complicadas. Es considerado una alternativa para BSA en pacientes que no pueden recibir vancomicina o daptomicina, o en infecciones con buena penetración requerida, aunque los datos comparativos directos en BSA son limitados y algunos estudios sugieren menor eficacia que vancomicina en bacteriemia. Su uso prolongado (>2 semanas) se asocia a toxicidad hematológica (trombocitopenia) y neuropatía periférica/óptica, limitando su uso en terapias largas requeridas para BSA complicada (33, 48, 65, 69-70).

Entre otras opciones terapéuticas, se considera el uso de las cefalosporinas de quinta generación como la ceftarolina, aprobada para infecciones de piel y tejidos blandos complicadas y neumonía adquirida en la comunidad. Su uso en BSA y endocarditis está creciendo (off-label o en ensayos clínicos) como alternativa o terapia de rescate, a menudo en combinación. Además, el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) se contempla como una opción oral con buena biodisponibilidad (23, 39, 62).

La clindamicina, en los casos donde la cepa es susceptible y tiene buena penetración ósea, puede ser una opción, pero raramente es usada como monoterapia para BSA grave por SARM debido a preocupaciones sobre actividad bactericida y resistencia. Otros como telavancina, dalbavancina, oritavancina; lipoglicopéptidos con actividad anti-SARM, son opciones aprobadas principalmente para infecciones de piel y tejidos blandos complicados; aunque su uso en el tratamiento de la BSA es limitado (23, 39, 62).

El uso combinado de antibióticos para BSA-SARM (ej. vancomicina o daptomicina + otro agente como rifampicina, gentamicina, un  $\beta$ -lactámico, fosfomicina, TMP-SMX) es una práctica frecuente en casos de bacteriemia persistente, endocarditis, infección de prótesis o cepas con concentraciones mínimas inhibitorias altas, buscando sinergia o prevenir resistencia. Sin embargo, la evidencia de alta calidad que respalde un beneficio clínico consistente (mejora de mortalidad o curación a través del preparado fágico) de la mayoría de estas combinaciones sobre la monoterapia optimizada es escasa o inexistente, teniendo presente que muchas veces las combinaciones de antibióticos aumentan el riesgo de toxicidad en el paciente. Muy a pesar de la disponibilidad de múltiples antibióticos para abordar el tratamiento de la BSA, se siguen enfrentando limitaciones con altas tasas de fracaso terapéutico significativos (23, 61, 63-71).

La formación de biopelículas por *S. aureus* es otro factor limitante en la terapia antibiótica, toda vez que les otorga una tolerancia fenotípica a los antibióticos que las hace mucho menos susceptibles a la erradicación farmacológica. Lo anterior conlleva a que las infecciones asociadas a dispositivos (prótesis articulares, válvulas cardíacas, catéteres permanentes) sean extremadamente difíciles de tratar sin la retirada del material extraño. La capacidad de *S. aureus* para sobrevivir dentro de células del hospedero (fagocíticas y no fagocíticas) y para generar fenotipos adaptativos (metabólicamente lentas, a menudo auxótrofas, más resistentes al estrés y a ciertos antibióticos) representa otro mecanismo de persistencia que dificulta la erradicación completa y contribuye a la cronicidad y recurrencia de infecciones como la osteomielitis asociada a BSA (66, 72-79).

El éxito terapéutico con antibióticos se logrará mediante la aplicación antibiótica adecuada en el sitio de infección. Alcanzar una exposición PK/PD óptima en todos los pacientes puede ser difícil debido a la variabilidad interindividual y a factores como la función renal u obesidad, y una exposición subóptima claramente puede llevar al fracaso terapéutico y a la selección de cepas resistentes. Por otro lado, estos resultados dependen de los principios de la farmacocinética (PK); que estudia lo que el organismo le hace al fármaco (su absorción, distribución, metabolismo y eliminación), y la farmacodinamia (PD); que describe la relación entre la concentración del fármaco y su efecto antimicrobiano (66-73).

### 3.5 Fundamentos de la terapia fágica

Ante la creciente complejidad de la resistencia antimicrobiana y la persistencia bacteriana en biopelículas, resulta imperativo transitar hacia nuevos paradigmas terapéuticos (55). Estas estrategias emergentes se perfilan no sólo como alternativas, sino como herramientas sinérgicas al esquema antibiótico convencional para el manejo de la BSA. Dentro de las opciones terapéuticas actuales, se abarca desde la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales (56) y péptidos antimicrobianos (57-58), hasta la edición genética vía CRISPR-Cas (59-60), vacunas (61) y fitoterapéuticos (62-63). No obstante, cobran especial relevancia el uso de endolisinas (64-67) y la implementación de virus bacteriófagos o terapia fágica (68-71); soluciones alternativas para contrarrestar las fallas terapéuticas asociadas a la multirresistencia (72) (véase Figura 1).

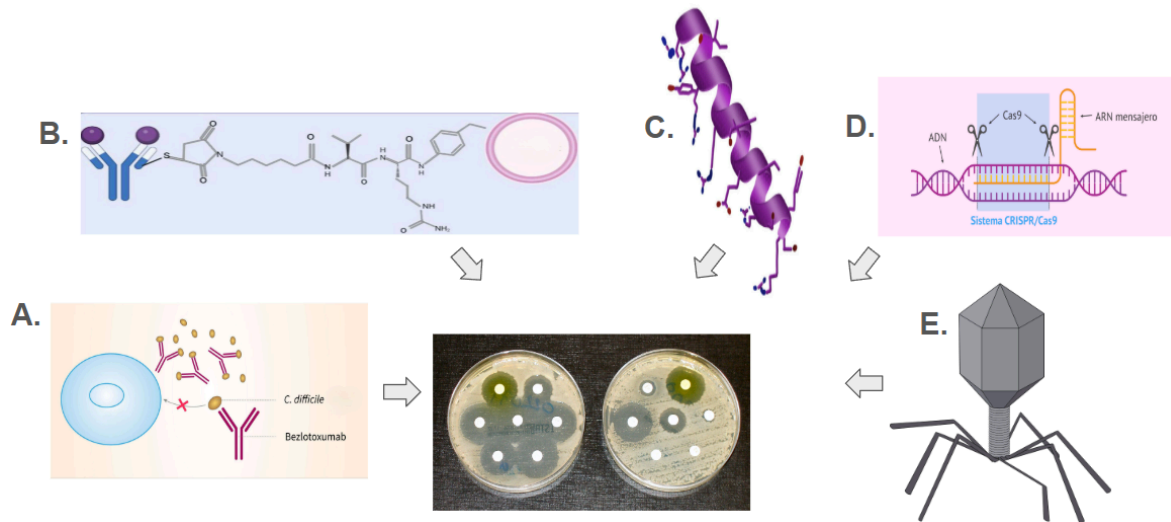


Figura 1. Enfoques emergentes para abordar la resistencia a los antibióticos. A. Uso de anticuerpos monoclonales contra *Clostridium difficile*. B. Conjugados de anticuerpos y antibióticos. C. Péptidos antimicrobianos. D. Sistemas de edición genética como CRISPR - Cas9. E. Virus bacteriófagos en terapia fágica. Fuente: autoría propia

La terapia fágica resurge como una de las estrategias que ofrece una respuesta directa a las limitaciones discutidas: una alta especificidad que preserva la microbiota, la capacidad de auto-replicarse en el sitio de la infección y la eficacia contra cepas multirresistentes y biopelículas.

Los virus bacteriófagos constituyen las entidades biológicas más abundantes y diversas de la biosfera, con una población estimada que supera los  $10^{31}$  viriones en el planeta. Definidos como virus que infectan exclusivamente a bacterias y arqueas, son parásitos intracelulares obligados de alta especificidad. Estructuralmente, los virus bacteriófagos presentan una alta diversidad morfológica, con un genoma de ácido nucleico (ADN - Ácido desoxirribonucleico o ARN - Ácido ribonucleico) lineal o circular, de cadena simple o doble, con una cápside desnuda o con presencia de envoltura en algunos casos (80-83).

Se destaca que el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) implementó una actualización en la clasificación de los fagos en 2022, en la que fueron eliminadas como rangos taxonómicos formales las familias morfológicas Siphoviridae, Podoviridae y Myoviridae. La clasificación basada únicamente en la morfología de la cola agrupaba virus que eran genéticamente muy diversos y no compartían una historia evolutiva común. El nuevo sistema, en cambio, se basa en el análisis comparativo de genomas completos, lo que permite crear familias y órdenes que reflejan de manera más precisa las relaciones evolutivas (84).

El ciclo de replicación de un virus bacteriófago inicia con la adsorción del virión a receptores específicos en la superficie de la célula bacteriana (ej. lipopolisacáridos o proteínas de superficie o membrana, entre otros); característica ampliamente descrita para la mayoría de los fagos. Tras la adsorción, el virus bacteriófago introduce su material genético en el citoplasma bacteriano. A partir de este punto, los virus bacteriófagos pueden seguir dos ciclos replicativos principales: el lisogénico y el lítico. Los fagos temperados pueden optar entre el ciclo lítico o el ciclo lisogénico. En la lisogenia, el genoma fágico, en lugar de replicarse activamente, se integra en el cromosoma bacteriano (convirtiéndose en un profago) o persiste como un episoma (plásmido estable dentro de la célula), también conocido como ciclo pseudolisogénico (80-83, 85-87).

Los virus bacteriófagos virulentos siguen exclusivamente el ciclo lítico. Tras el reconocimiento y la adsorción a receptores bacterianos específicos (habitualmente ácidos teicoicos de la pared celular en el caso de *S. aureus*), el virus bacteriófago inyecta su genoma en el citoplasma bacteriano. A continuación, ocurre la interferencia con la maquinaria de replicación y transcripción de la bacteria, favoreciendo la síntesis de las proteínas estructurales fágicas, las enzimas líticas y las de replicación del ADN viral.

Posteriormente, ocurre el ensamblaje de las partículas virales; proceso que culmina con la formación de nuevos viriones funcionales y, finalmente, la expresión de enzimas que degradan la pared celular desde el interior de la bacteria. Estas enzimas se han caracterizado como endolisinas, holinas y adicionalmente espaninas, para el caso de bacterias Gram negativas. Adicionalmente, tienen actividad muramidasa, amidasa o endopeptidasa altamente específica, lo que contribuye a su potencial uso como agentes terapéuticos independientes.

La ruptura de la pared celular permite finalmente la liberación de los virus bacteriófagos ensamblados; que infectarán otras bacterias susceptibles. De manera complementaria, el ciclo lítico culmina con la lisis y eliminación de la bacteria. La posibilidad de considerar el uso de virus bacteriófagos líticos contra *S. aureus* como alternativa a los antibióticos se fundamenta en el ciclo replicativo lítico de este tipo de partículas virales (88) y su alta especificidad y capacidad de autoamplificación; fundamento de la terapia fágica como alternativa a los antibióticos (86, 88, 91-92, 98-100).

En el ciclo lisogénico el virus se replica pasivamente junto con el genoma bacteriano durante la división celular y puede expresar proteínas fágicas que en ocasiones corresponden a nuevos factores de virulencia; fenómeno conocido como conversión lisogénica. Bajo ciertas condiciones de estrés celular o señales ambientales, el profago puede inducirse, escindir del genoma bacteriano y entrar en el ciclo lítico, llevando a la lisis bacteriana.

Debido a que la lisogenia no causa la muerte bacteriana inmediata y los profagos pueden portar genes que potencialmente confieren nuevas propiedades a la bacteria, los fagos temperados generalmente no son considerados ideales para la terapia lítica directa. Se opta entonces por virus bacteriófagos estrictamente virulentos; que lisan a las bacterias infectadas. No obstante, investigaciones recientes sugieren que incluso los fagos temperados podrían tener roles inmunomoduladores o ser modificados para uso terapéutico (82, 87, 89-93).

Esta terapia emplea preparados a partir de bacteriófagos líticos para eliminar bacterias de interés clínico. En consecuencia, el potencial terapéutico de los bacteriófagos se fundamenta en varias de sus características intrínsecas. Su alta especificidad por la bacteria blanco permite infectar selectivamente a los patógenos causantes de una infección sin afectar significativamente a la microbiota comensal beneficiosa del hospedero; una ventaja clave sobre los antibióticos de amplio espectro. Su capacidad de auto-replicación exponencial en presencia del hospedero bacteriano significa que pueden amplificarse en el foco de la infección, lo que teóricamente permitiría administrar dosis iniciales más bajas y lograr un efecto terapéutico sostenido, con limitados efectos por fuera del objetivo.

Además, los bacteriófagos pueden ser efectivos contra bacterias resistentes a múltiples antibióticos, ya que sus mecanismos de acción son completamente diferentes a los sitios diana de los antibióticos convencionales (94-98). No obstante, la terapia fágica ha presentado algunas desventajas a considerar como la respuesta inmune del hospedero, la liberación de endotoxinas (LPS) y exotoxinas bacterianas durante el proceso de preparación y amplificación de los fagos que inducen respuesta inflamatoria y un marco regulatorio y normativo que permita su aplicación (99), ver Tabla 2.

**Tabla 2. Ventajas y desventajas de la terapia fágica**

Categoría	Descripción y mecanismo	Referencia
<b>Ventajas</b>		
Alta especificidad al patógeno	Interacción con receptores bacterianos específicos, sin afectar a la microbiota.	237
Actividad sobre <i>biofilms</i>	Capacidad de penetrar y destruir <i>biofilms</i> mediante enzimas como despolimerasas y endolisinas que degradan la matriz extracelular.	238

Replicación en sitio de infección	Se replican en presencia del patógeno. Mediante el ciclo lítico se amplifican las dosis en infecciones activas.	237
Eficacia en MDR (Multidrogaresistencia)	Actúan sobre cepas multirresistentes, en blancos diferentes a los antibióticos.	147
Seguridad clínica demostrada	Alta tolerancia sin eventos adversos graves documentados de reducida toxicidad sistémica.	239
<b>Desventajas</b>		
Variabilidad en eficacia clínica	Evidencia clínica aún limitada y con resultados heterogéneos asociados con las dosis, vía y formulaciones.	95
Resistencia bacteriana e inmunogenicidad	Desarrollo de resistencia bacteriana y posible neutralización con impacto clínico variable. Mutación de receptores; anticuerpos anti-fágicos.	240
Falta de estandarización regulatoria	Falta de estandarización en la producción, formulación y regulación. Falta de lineamientos globales y validación BPM.	241
Riesgo de endotoxinas para fagos producidos en bacterias Gram negativas.	La purificación inadecuada puede liberar endotoxinas o exotoxinas bacterianas.	237
Limitada viabilidad comercial	Falta de incentivos económicos y dificultades de escalado.	241

Fuente: autoría propia

La terapia fágica puede clasificarse en dos clases, dependiendo del tipo de preparación fágica a usar: terapia monofágica que usa un único tipo de bacteriófago específico contra la cepa patógena de interés en el preparado fágico, o bien una terapia polifágica o cócteles fágicos que combina varios tipos de bacteriófagos con diferentes especificidades.

El uso de preparados monofágicos posee como ventaja la simplicidad en la producción, la caracterización y la dosificación. Por otro lado, la farmacocinética es potencialmente más predecible, se maximiza la especificidad y permite una mejor trazabilidad del efecto terapéutico. No obstante, tiene un mayor riesgo de falla si la cepa infectante presenta resistencia o mutaciones en los receptores blanco. Además, la presión selectiva ejercida por un solo fago puede conducir rápidamente a la emergencia de mutantes bacterianos resistentes a ese fago específico, comprometiendo la eficacia del tratamiento (89, 98, 100-101).

Las preparaciones polifágicas, por otro lado, usan varios tipos de partículas virales, aumentando la cobertura frente a diversas cepas de un mismo patógeno o incluso de diferentes especies, dificultando la aparición de mutantes resistentes. Esta estrategia es la más común en ensayos clínicos y formulaciones comerciales disponibles en Europa del Este y Georgia, como el *Pyophage* y el *IntestiPhage* (242). No obstante, su producción requiere asegurar la compatibilidad entre fagos, evitar interferencias antagonistas y garantizar estabilidad en mezclas complejas.

El diseño racional de cócteles efectivos requiere una cuidadosa selección de virus bacteriófagos basado en el rango del hospedero, los mecanismos de resistencia, la compatibilidad y características genómicas (ausencia de genes de virulencia, resistencia o asociadas al ciclo lisogénico entre otros). La tendencia actual se inclina hacia el uso de cócteles fágicos bien definidos y caracterizados, ya sean de espectro amplio ("listos para usar" o *prêt-à-porter*) o personalizados ("a medida" o *sur-mesure*) basados en la susceptibilidad de la cepa aislada del paciente (89, 98, 100-109).

Los virus bacteriófagos en términos generales son considerados seguros, dada nuestra exposición constante a ellos en el ambiente y por ser parte del viroma natural, considerándolos por ende partículas virales intrínsecamente poco tóxicas (80, 82, 86, 98, 110). La eficacia lítica dependerá de múltiples factores, entre ellos la afinidad y eficiente reconocimiento del receptor, la velocidad de replicación, la cantidad de virus bacteriófagos liberados por célula infectada y el tiempo de latencia (86, 103, 111-115).

En cuanto a las variables a considerar en la afectación de la seguridad y eficacia de la terapia está la liberación de endotoxinas o exotoxinas en la lisis bacteriana debido a la amplificación de los bacteriófagos utilizados, la presencia de genes de virulencia, genes de resistencia a antibióticos, genes potencialmente inductores del ciclo lisogénico y la respuesta inmune del hospedero (37, 85-86, 98, 110-111, 116-117, 122-123).

### **3.6 Uso de la terapia fágica en infecciones por *S. aureus***

La diversidad de bacteriófagos con actividad lítica contra *S. aureus* es alta. La gran mayoría de los fagos para uso terapéutico son fagos de cola, ahora agrupados en la clase taxonómica Caudoviricetes. Aunque morfológicamente se pueden describir por su apariencia (similar a los antiguos Myoviridae, Siphoviridae o Podoviridae), la clasificación taxonómica actual se basa en relaciones genómicas. Dentro de esta nueva estructura, varios géneros y familias han demostrado un potencial terapéutico significativo contra *S. aureus* (84).

Entre los fagos más estudiados se encuentran los del género *Kayvirus*, ahora clasificados dentro de la familia Herelleviridae, cuyo miembro más icónico es el fago K. Otro grupo prominente es el de los Twortvirus, clasificados en la familia Straboviridae, como los fagos phi11, phiNM1 o Twort. Asimismo, fagos como los del género *Phago\_3A*, phiPLD-RODI y el fago 44AHJD, han sido extensamente estudiados. Los fagos relacionados son reconocidos por su amplio rango de hospederos, siendo capaces de infectar un alto porcentaje de cepas de *S. aureus*, incluyendo aislados de SARM de relevancia clínica (84, 128-129). Se han registrado fagos “jumbo”; denominados MarsHill, Madawaska y Machias, los cuales cuentan con gran potencial en estudios genéticos de interacción con *S. aureus* (130).

El uso de la terapia fágica contra infecciones localizadas o complejas causadas por *S. aureus* representa una de las áreas de aplicación clínica más activas. La evidencia, aunque mayoritariamente basada en reportes de caso y series pequeñas de uso compasivo, es creciente y demuestra resultados notables en escenarios de fracaso a la antibioticoterapia convencional (17, 92, 105, 131-132).

Las infecciones osteoarticulares (osteomielitis y de prótesis articulares), las infecciones de piel y tejidos blandos (especialmente en úlceras de pie diabético) y las infecciones respiratorias crónicas son los principales focos de aplicación, tal como se puede observar en la Tabla 3. El avance es significativo, transitando desde un concepto histórico a una modalidad terapéutica de precisión en la era post-antibiótico. La estrategia se centra en el uso compasivo y personalizado para infecciones complejas y/o crónicas resistentes a los antibióticos, donde las opciones terapéuticas convencionales han sido agotadas (92, 98, 112, 114, 120).

**Tabla 3. Aplicación de la Terapia Fágica en diferentes infecciones ocasionadas por *S. aureus***

Tipo de Infección	Patógeno	Terapia Fágica Aplicada	Resultados de Eficacia	Resultados de Seguridad	Referencia
Infección de prótesis aórtica	<i>S. aureus</i> (SASM)	Fago específico (AB-SA01), IV (10 <sup>9</sup> UFP-Unidad Formadora de Placa/día) por 12 semanas	Erradicación de la infección, evitación de cirugía de recambio valvular, PCR (Proteína C reactiva) normalizada	No se reportaron efectos adversos. Fiebre leve inicial atribuida a liberación de productos bacterianos.	186
Úlceras de pie diabético infectadas	<i>S. aureus</i>	Cóctel de fagos anti- <i>S. aureus</i> (PP1131), aplicación tópica	No mostró superioridad frente a terapia estándar en este ensayo, pero demostró ser una alternativa segura. Tasa de curación por preparado fágico similar al tratamiento con antibiótico.	Perfil de seguridad excelente, sin efectos adversos graves atribuibles a los fagos.	187
Osteomielitis crónica postraumática	<i>S. aureus</i> (SARM)	Cóctel de fagos (AB-SA01) + Rifampicina/TMP-SMX, IV y aplicación local	Resolución clínica y radiológica completa de la osteomielitis tras 15 meses de seguimiento.	Bien tolerado. El monitoreo inmunológico no mostró respuesta de anticuerpos neutralizantes significativa.	188

Infección pulmonar crónica en fibrosis quística	<i>S. aureus</i> (SARM)	Fagos específicos (AB-SA01), IV (10 <sup>9</sup> UFP c/12h)	Mejoría en la función pulmonar (FEV1-Volumen Espiratorio Forzado en un segundo), reducción de la carga bacteriana en esputo, reducción de marcadores inflamatorios	Sin eventos adversos. Aumento transitorio de anticuerpos anti-fago sin impacto en la eficacia.	189
Infección de prótesis de cadera	<i>S. aureus</i> (SASM)	Cóctel de fagos (Batiphage-P), irrigación local durante cirugía de desbridamiento + IV	Erradicación de la infección, preservación de la prótesis, recuperación funcional completa a 1 año.	No se observaron efectos adversos locales o sistémicos.	190
Infección de herida quirúrgica esternal	<i>S. aureus</i> (SARM)	Cóctel de fagos (Staph-Phage), IV y aplicación tópica	Cierre completo de la herida, erradicación microbiológica, resolución de la infección tras fracaso antibiótico.	Terapia bien tolerada. Sin signos de toxicidad renal o hepática.	191
Neumonía asociada a ventilador (NAV)	<i>S. aureus</i> (SARM)	Fagos específicos (AB-SA01), nebulizados y vía IV	Aclaramiento del patógeno del tracto respiratorio, mejoría en la oxigenación, resolución de la neumonía	Sin efectos adversos reportados. La administración nebulizada fue segura y factible.	192
Infección de prótesis de rodilla	<i>S. aureus</i> (SARM)	Cóctel de fagos personalizados, inyección intra-articular y IV	Salvamento de la articulación, control de la infección, mejoría clínica significativa.	Bien tolerado. Aumento de anticuerpos neutralizantes que no impidió el éxito clínico.	193
Sinusitis crónica recurrente	<i>S. aureus</i>	Preparado de fagos (Pyo bacteriophage), irrigación nasal y gárgaras	Reducción en la frecuencia y severidad de las exacerbaciones, mejoría en la calidad de vida.	Sin eventos adversos reportados. Excelente perfil de seguridad para uso tópico prolongado.	194
Absceso epidural espinal	<i>S. aureus</i> (SARM)	Fagos específicos (AB-SA01), administración intratecal y IV	Resolución completa de la infección, recuperación neurológica, evitación de secuelas a largo plazo.	Sin neurotoxicidad ni efectos adversos graves. La administración intratecal fue segura.	195

Fuente: autoría propia

Los casos de éxito en infecciones osteoarticulares y de dispositivos protésicos son particularmente notables, ya que estas son patologías dominadas por la formación de biopelículas. Los fagos, por su capacidad de replicarse en el foco infeccioso y, en algunos casos de degradar la matriz de las biopelículas, ofrecen una ventaja única. Se observa una clara preferencia por el uso de preparaciones polífagas o bien fagos únicos seleccionados con base en la susceptibilidad del aislado específico del paciente, lo que subraya el movimiento hacia una medicina personalizada. Además, la terapia fágica cada vez más se inclina por un enfoque sinérgico con antibióticos, lo que parece potenciar la erradicación bacteriana y disminuir la emergencia de resistencia (94, 97, 112, 133-135).

En términos de seguridad, el perfil demostrado en estos casos es favorable, con efectos adversos mínimos o ausentes. El principal desafío inmunológico, la producción de anticuerpos neutralizantes, no ha demostrado ser un impedimento para el éxito clínico en muchos de los casos reportados. El principal reto a futuro es escalar estos éxitos a una evidencia más sólida y consistente a través de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, como el ensayo *PhagoBurn* (100, 119, 127, 129, 131, 136-137).

La evaluación de preparaciones fágicas en modelos animales constituye un paso esencial para determinar su seguridad, biodistribución, farmacocinética y eficacia lítica frente a cepas clínicas, permitiendo caracterizar parámetros críticos como carga inoculada, estabilidad in vivo, interacción con el sistema inmune y capacidad real de replicación en un entorno fisiológico complejo. Estos estudios preclínicos permiten anticipar efectos adversos, definir vías de administración óptimas y establecer correlaciones PK/PD que serían imposibles de obtener directamente en humanos, y que resultan indispensables para el diseño racional de ensayos clínicos y el cumplimiento de estándares regulatorios de calidad y seguridad. Por tanto, la validación de la terapia fágica como una estrategia antimicrobiana viable depende de una rigurosa evaluación preclínica en modelos animales (138-139).

Estos estudios son un puente indispensable entre la caracterización *in vitro* de los fagos y su aplicación en ensayos clínicos, permitiendo evaluar la eficacia, la farmacocinética, la farmacodinamia y, crucialmente, la seguridad de los preparados fágicos en un sistema biológico complejo.

Sin embargo, la transición hacia la evaluación clínica enfrenta retos importantes: la extrapolación limitada entre modelos animales y humanos; la variabilidad en la susceptibilidad de las cepas bacterianas; la rápida eliminación inmunológica; la necesidad de producir preparaciones altamente purificadas bajo estándares GMP; y la ausencia de marcos regulatorios armonizados que definan con claridad los criterios de calidad, estabilidad y potencia. A lo anterior, se suma la dificultad de estandarizar la actividad fágica en sistemas biológicos dinámicos y de anticipar la emergencia de resistencia bacteriana bajo presión fágica, lo que exige integrar vigilancia genómica, controles estrictos de calidad y diseños clínicos robustos que permitan evaluar no solo la eficacia sino también la seguridad a largo plazo.

Para las infecciones por *S. aureus*, se ha probado en diferentes modelos animales, tanto vertebrados como invertebrados, que emulan diversas patologías humanas, desde heridas a infecciones cutáneas y óseas, infecciones de prótesis articulares, neumonía y enfermedades sistémicas como la bacteriemia. Estos modelos han demostrado el potencial de los fagos para reducir la carga bacteriana, controlar la diseminación de la infección y mejorar la supervivencia, abriendo la posibilidad para su transición a la clínica (138-140).

Así mismo, estos estudios han demostrado consistentemente la superioridad o, como mínimo, la no inferioridad de la terapia fágica en comparación con los antibióticos estándar, especialmente contra cepas de SARM. La evidencia preclínica es particularmente abundante en el contexto de infecciones localizadas y asociadas a biopelículas, donde la administración local de fagos permite alcanzar altas concentraciones en el sitio de la infección con una exposición sistémica mínima (88, 109, 112, 139-148).

### **3.7 Marco normativo y regulatorio de la terapia fágica**

La implementación clínica de la terapia fágica a nivel mundial ha sido heterogénea, reflejando diferentes filosofías y marcos regulatorios. La principal disyuntiva radica en regular los fagos bajo las estrictas y costosas vías de los medicamentos convencionales o crear marcos adaptativos que reconozcan su naturaleza como agentes biológicos personalizados. A continuación, se detalla el enfoque de varios países paradigmáticos en la Tabla 4.

**Tabla 4. Marco regulatorio y normativo de la terapia a nivel mundial con experiencias de aprendizaje para Colombia**

País	Avances Normativos y Regulatorios	Aprendizajes Clave para Colombia	Referencia
Bélgica	Modelo Paradigmático. Vía de "Preparación Magistral": permite a farmacias hospitalarias preparar cócteles de fagos específicos para un paciente individual bajo prescripción médica, utilizando fagos de un banco nacional caracterizado.	Ofrece un marco legal pragmático que permite el acceso temprano a pacientes sin opciones, sin necesidad de una autorización de comercialización completa. Podría ser el modelo más ágil y adaptable para una fase inicial.	196
Polonia / Georgia	Larga historia de uso clínico bajo un modelo de "terapia experimental". Regulado por centros especializados (Instituto Hirsfeld, Instituto Eliava) más como un procedimiento médico que como un producto farmacéutico.	Demuestra la viabilidad y seguridad a largo plazo en un entorno clínico real. El modelo de centros de referencia especializados es una opción para considerar su experticia.	197
Estados Unidos	Vía principal a través del IND ( <i>Investigational New Drug</i> ) de la FDA. El uso compasivo se maneja caso por caso vía eIND (emergency IND). Creación de centros como TAILOR en el NIH para facilitar el acceso.	El enfoque es riguroso pero lento y costoso. La creación de un centro nacional (como TAILOR) podría centralizar la experiencia y facilitar el acceso a fagos de calidad para investigación y uso compasivo.	198
Francia	Uso compasivo regulado por la ANSM bajo el marco de AAC ( <i>Autorisation d'accès compassionnel</i> ). Permite el uso de fagos en pacientes sin otras opciones terapéuticas, bajo estricta supervisión.	Formaliza el acceso para casos excepcionales y permite recolectar datos del mundo real ( <i>Real-World Evidence</i> ) que pueden apoyar futuras aprobaciones, bajo un estricto control centralizado.	199
Australia	Creación de <i>Phage</i> Australia, una red nacional que centraliza la caracterización de fagos y facilita su uso en pacientes bajo un marco ético y de investigación aprobado por la TGA ( <i>Therapeutic Goods Administration</i> ).	El modelo de una red nacional coordinada es extremadamente poderoso para estandarizar protocolos, compartir recursos y generar evidencia de alta calidad de manera colaborativa.	192

Reino Unido	No existe una vía de aprobación estándar. El acceso es posible a través de ensayos clínicos o mediante una licencia de fabricación de " <i>specials</i> " (medicamentos no licenciados para necesidades individuales) supervisada por la MHRA.	El enfoque es cauteloso y se centra en la generación de evidencia a través de ensayos clínicos como la principal vía para una futura adopción.	200
España	Acceso a través del Real Decreto 1015/2009 para "medicamentos en situaciones especiales", que permite el uso compasivo de medicamentos no autorizados, gestionado por la AEMPS.	Similar al modelo francés, proporciona una vía legal formal para el uso compasivo caso por caso, requiriendo una justificación clínica robusta y una evaluación por parte de la agencia regulatoria.	201
Uruguay	Primer país de América Latina con regulación específica. Autoriza la práctica de terapia fágica personalizada como un procedimiento médico bajo la responsabilidad de un médico tratante y con aprobación de un comité de ética.	Demuestra liderazgo regional y ofrece un precedente legal directo y relevante para Colombia. Su enfoque en la "terapia personalizada" es un modelo balanceado entre innovación y seguridad.	202
Rusia	Los preparados fágicos comerciales son considerados medicamentos de venta libre o bajo prescripción desde la era soviética y están integrados en la práctica médica estándar, especialmente en atención primaria y pediatría.	La integración completa en el sistema de salud demuestra una aceptación cultural y regulatoria de larga data, aunque los estándares de producción y evidencia clínica no siempre se alinean con los de la EMA o la FDA.	203
India	Área de investigación muy activa con compañías pioneras. Sin embargo, carece de un marco regulatorio claro para el uso terapéutico en humanos por parte de la CDSCO, lo que limita la traslación clínica a gran escala.	La existencia de una fuerte base de investigación y biotecnología no es suficiente. Se requiere un compromiso regulatorio explícito para que la innovación llegue a los pacientes.	204
China	Inversión gubernamental masiva en investigación y creación de bancos de fagos. La vía regulatoria para uso clínico a través de la NMPA aún está en desarrollo, pero se espera un avance rápido.	Muestra la importancia de la inversión estratégica y el apoyo estatal para construir rápidamente capacidades nacionales y superar las barreras de entrada en un campo biotecnológico avanzado.	205

Fuente: Autoría propia

El panorama regulatorio global de la terapia fágica, como se evidencia en la Tabla No. 4, no es monolítico; por el contrario, revela una divergencia fundamental en la filosofía de cómo regular un "medicamento vivo". Se pueden identificar principalmente dos grandes modelos que coexisten en la actualidad. Por un lado, se encuentra el modelo pragmático centrado en el acceso del paciente, liderado por países como Bélgica y recientemente Uruguay.

Este enfoque regula la terapia fágica más como un procedimiento médico personalizado que como un producto farmacéutico estandarizado. Al permitir la preparación magistral o la terapia individualizada bajo la supervisión de comités de ética y médicos tratantes, esta vía prioriza el acceso para pacientes en situaciones desesperadas. Su principal ventaja es la agilidad y la capacidad de adaptar el tratamiento a la bacteria específica del paciente, aunque su desventaja es la dificultad para generar evidencia estandarizada a gran escala.

En contraste, se encuentra el modelo farmacéutico tradicional, seguido principalmente por Estados Unidos y el Reino Unido. Este enfoque busca encajar la terapia fágica en las rigurosas y bien establecidas vías de aprobación de medicamentos, como el proceso IND de la FDA. Este modelo exige una estandarización del producto (un cóctel fágico fijo), la producción bajo estrictas normas de buenas prácticas de manufactura (GMP, por sus siglas en inglés) y la demostración de seguridad y eficacia a través de ensayos clínicos aleatorizados y controlados de gran escala. Su ventaja es el altísimo nivel de evidencia y estandarización que genera, pero su desventaja es el enorme costo, la lentitud del proceso y una menor flexibilidad para la personalización.

Países como Francia, España y Australia han adoptado un enfoque híbrido, manteniendo la rigurosidad del modelo farmacéutico como objetivo final, pero creando vías de acceso compasivo bien reguladas para no dejar sin opciones a los pacientes mientras se genera la evidencia definitiva. La experiencia de estos países ofrece una lección crucial: un marco regulatorio exitoso probablemente no será una solución única, sino un sistema dual que permita la innovación y el acceso personalizado mientras se avanza hacia la validación de productos estandarizados.

Contrario a la percepción de un campo incipiente, Colombia no parte de cero. Como evidencia de soporte, la investigación local, el capital humano y la biodiversidad son pilares necesarios para convertir a Colombia en un actor relevante en el campo de la

terapia fágica. Las bases científicas y técnicas están siendo construidas en universidades y centros de investigación (ver Tabla 5). El principal obstáculo, como en muchas otras naciones, es la ausencia de un puente regulatorio que conecte el laboratorio con la traslación clínica que permita el tratamiento de pacientes.

**Tabla 5. Capacidades de Colombia en el trabajo con virus bacteriófagos**

Institución/Grupo de Investigación	Hallazgos Principales	Relevancia para la Terapia Fágica en Colombia	Referencia
Universidad de los Andes	Aislamiento y caracterización genómica y biológica de un nuevo fago (vB_SauM_A1) con actividad lítica contra cepas de SARM de alta virulencia (linaje USA300) aisladas en hospitales colombianos.	Demuestra la existencia de fagos líticos nativos altamente efectivos contra las cepas de SARM que circulan localmente, validando el potencial del "bio-prospecting" en el país.	206
Universidad Nacional de Colombia	Caracterización de un cóctel de fagos con actividad contra biopelículas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Desarrollo de un modelo de producción y purificación a escala de laboratorio.	Aunque en <i>Pseudomonas</i> , establece una prueba de concepto para la formulación de cócteles y el desarrollo de protocolos de producción, conocimientos directamente transferibles a <i>S. aureus</i> .	207
Universidad de los Andes	Aislamiento de fagos de aguas residuales de Bogotá con capacidad para lisar cepas de <i>S. aureus</i> formadoras de biopelículas. Demostración de eficacia <i>in vitro</i> .	Confirma que los ambientes locales son una fuente rica de fagos con propiedades terapéuticas deseables, como la actividad anti-biofilm, crucial para infecciones crónicas.	208
Corpoica (AGROSAVIA) / U. de Oviedo	Aislamiento y caracterización de fagos contra <i>S. aureus</i> causantes de mastitis bovina en Colombia.	Aunque enfocado en salud animal, desarrolla capacidades técnicas en el aislamiento, purificación y caracterización de fagos estafilocócicos que son fundamentales para la salud humana.	209

Fuente: Autoría propia

## 4. Metodología

### 4.1 Tipo de Estudio

El presente trabajo de grado corresponde a una revisión narrativa sistematizada de la literatura. Este diseño fue seleccionado para sintetizar y analizar la evidencia científica disponible sobre la seguridad y eficacia de la terapia fágica en el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus*, respondiendo a la pregunta de investigación sin la intención de realizar un metaanálisis cuantitativo de los resultados.

### 4.2 Estrategia de búsqueda y fuentes de información

Para identificar la literatura relevante, se diseñó y ejecutó una estrategia de búsqueda sistemática en cinco bases de datos electrónicas de alto reconocimiento en ciencias de la salud y ciencias biológicas: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, EMBASE y LILACS/SciELO. La ventana temporal de la búsqueda se definió para incluir publicaciones desde el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de agosto de 2025, con el fin de enfocar el análisis en la evidencia relevante más reciente.

La ecuación de búsqueda se construyó combinando descriptores MeSH/DeCS y términos libres, utilizando los operadores booleanos "AND" y "OR" para maximizar la sensibilidad y especificidad. La estructura de búsqueda principal fue la siguiente:

*("phage therapy" OR "bacteriophage therapy") AND ("Staphylococcus aureus" OR "S. aureus") AND ("bacteremia" OR "sepsis" OR "bloodstream infection") AND ("efficacy" OR "safety" OR "clinical trial")*

Se realizaron ajustes menores a esta sintaxis para adaptarla a los requerimientos específicos de cada base de datos (ver 11.2 Anexo 2. Estrategia detallada de búsqueda bibliográfica).

### 4.3 Criterios de Selección

La selección de los artículos se realizó en dos fases (título/resumen y texto completo) por parte del investigador, aplicando rigurosamente los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

- Estudios preclínicos *in vivo* que evaluarán la terapia fágica en modelos animales de infección por *S. aureus* (ej. bacteriemia, sepsis, endocarditis, osteomielitis).
- Ensayos clínicos (aleatorizados y no aleatorizados) que investigaran la seguridad y/o eficacia de la terapia fágica en humanos con infecciones por *S. aureus*.
- Estudios observacionales (cohortes, series de casos) y reportes de caso de uso compasivo que describieran resultados clínicos y de seguridad en pacientes tratados con fagos para infecciones por *S. aureus*, con especial énfasis en bacteriemia.
- Artículos publicados en inglés o español.

Criterios de Exclusión:

- Estudios puramente *in vitro* que no incluyeran un componente de validación en un modelo biológico.
- Artículos de revisión, editoriales, cartas al editor o artículos de opinión que no presentaran datos originales.
- Estudios enfocados exclusivamente en la caracterización de fagos sin evaluación terapéutica.
- Reportes de caso sin un análisis sustancial de los desenlaces clínicos o de seguridad.

#### **4.4 Proceso de recolección y extracción de datos**

Tras eliminar los duplicados, los artículos fueron cribados. De los artículos seleccionados para revisión a texto completo, se extrajo la información clave en una matriz de datos estandarizada. Las variables extraídas incluyeron: autor y año de publicación, diseño del estudio, modelo de infección (para estudios preclínicos), características de la población (para estudios clínicos), tipo de preparado fágico aplicado (fago único/cóctel), dosis, vía de administración, tratamiento antibiótico concomitante, y los principales desenlaces reportados en términos de eficacia (ej. reducción de carga bacteriana, supervivencia, tasa de curación clínica, aclaramiento microbiológico) y seguridad (ej. eventos adversos, respuesta inmune).

#### **4.5 Análisis y síntesis de la información**

Dado el diseño de revisión y la heterogeneidad de los estudios incluidos, se llevó a cabo una síntesis de la evidencia. Los hallazgos extraídos se agruparon temáticamente para dar respuesta a cada uno de los objetivos específicos del trabajo: 1) evidencia preclínica, 2) evidencia clínica, y 3) perfil de seguridad.

La información se analizó de manera crítica y se discutió en el contexto del conocimiento actual, identificando patrones, consistencias, controversias y vacíos en la literatura.

#### **4.6 Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de la evidencia con aplicación del marco GRADE**

Para evaluar la certeza de la evidencia siguiendo los principios del marco GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), se realizó una aproximación a la evaluación de calidad adaptando los dominios de RoB-2, para efectos de garantizar la solidez metodológica y la confiabilidad de los estudios incluidos en la revisión. Además de aplicar los marcos metodológicos RoB-2 (para ensayos clínicos aleatorizados), se realizó una aproximación con ROBINS-I (para estudios no aleatorizados) y GRADE (para calificar la calidad global de la evidencia y la fuerza de las conclusiones).

El riesgo de sesgo del único ensayo clínico aleatorizado identificado (diSArm) se evaluó mediante la herramienta RoB-2, la cual considera cinco dominios: (i) proceso de randomización, (ii) desviaciones de las intervenciones, (iii) datos faltantes, (iv) medición de resultados y (v) reporte selectivo de desenlaces (210). Cada dominio se calificó como bajo riesgo, algunas preocupaciones o alto riesgo, justificando cada juicio según la información disponible.

Los estudios observacionales (cohortes, series de casos y reportes de uso compasivo) fueron valorados con la herramienta ROBINS-I, la cual aborda siete dominios de sesgo: confusión, selección de participantes, clasificación de la intervención, desviaciones de la intervención, datos faltantes, medición de desenlaces y reporte selectivo (211). Se elaboró una tabla individual por estudio, detallando el juicio y la justificación de cada dominio, con especial énfasis en el riesgo de sesgo por confusión y la heterogeneidad de co-intervenciones.

Finalmente, la calidad global de la evidencia recopilada conforme al marco GRADE fue analizada considerando los cinco dominios propuestos: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación (212 - 213). Cada desenlace clínico de interés (respuesta clínica temprana, erradicación microbiológica, mortalidad y eventos adversos graves) fue clasificado en niveles de certeza: alta, moderada, baja o muy baja. Este procedimiento permitió integrar de forma sistemática los resultados y establecer el nivel de confianza de las conclusiones derivadas de la revisión.

## **4.7 Declaración sobre el uso de herramientas de inteligencia artificial**

En la elaboración de este trabajo de grado, se utilizó el modelo de lenguaje de gran tamaño (LLM) *Gemini 2.5 Pro (Google)* como herramienta de asistencia para tareas específicas. El uso de esta tecnología se enmarca en un proceso de interacción supervisada, donde se mantuvo en todo momento el control intelectual, la supervisión crítica y la responsabilidad final sobre el contenido. Las funciones para las cuales se empleó el modelo incluyen:

- Mejora de la redacción y estilo académico: para refinar la coherencia, claridad y fluidez de los textos redactados por el autor.

- Síntesis de información: para condensar bloques de texto complejos en párrafos más concisos, manteniendo la rigurosidad y las referencias originales.
- Traducción técnica: como apoyo para la traducción del resumen al inglés (*Abstract*), asegurando la precisión terminológica del campo científico.
- Asistencia estructural: para generar propuestas sobre la organización del contenido y la adaptación del manuscrito a diferentes formatos académicos.

Toda la información, datos, citas y conclusiones presentadas en este documento fueron verificados, validados y aprobados por el autor, quien asume la total responsabilidad por la originalidad y la integridad académica del trabajo final.

## **5. Resultados**

### **5.1 Resultados de la estrategia de búsqueda bibliográfica**

La estrategia de búsqueda sistemática aplicada a las bases de datos seleccionadas permitió la identificación inicial de 837 registros. Tras la primera fase de depuración, se eliminaron 301 registros duplicados y otros 404 por motivos diversos, resultando en 132 artículos únicos para la etapa de cribado. Durante el examen de títulos y resúmenes, se excluyeron 33 publicaciones que no cumplían con los criterios preliminares. De los 99 artículos restantes que se recuperaron para una evaluación del texto completo, 8 no pudieron ser obtenidos.

Finalmente, se evaluó la elegibilidad de 91 publicaciones, de las cuales se excluyeron 66: 63 por no estar directamente relacionadas con el uso de terapia fágica para bacteriemias por *S. aureus* y tres por ser artículos de opinión sin datos originales. Este proceso de selección culminó con la inclusión de 25 estudios que constituyen la base para la presente revisión, ver Figura 2:

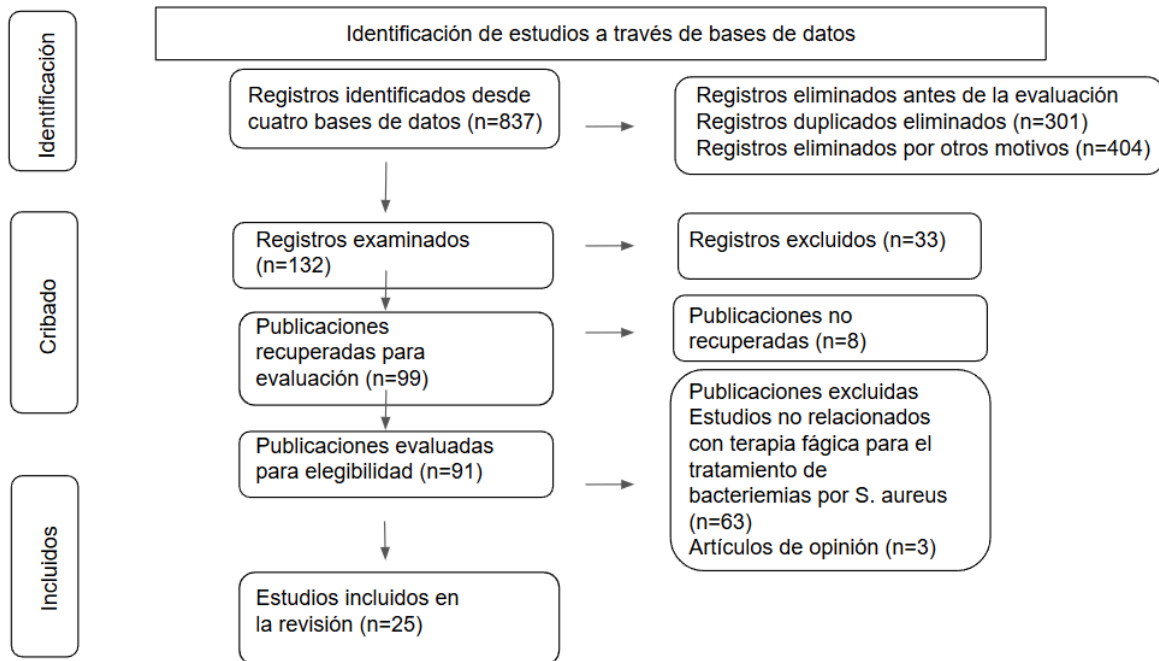


Figura 2. Diagrama de flujo con los resultados de los artículos identificados y seleccionados a través de la estrategia de búsqueda bibliográfica diseñada para la revisión documental. Fuente: autoría propia.

## 5.2 Evidencia preclínica de la terapia fágica contra *S. aureus*

La evidencia preclínica disponible sobre terapia fágica contra *S. aureus* constituye la base científica fundamental para comprender su comportamiento in vivo y su potencial aplicación clínica, ya que permite evaluar de manera controlada la eficacia lítica, la dinámica de replicación, la farmacocinética y la seguridad de las preparaciones fágicas en condiciones fisiológicas complejas.

Los estudios realizados en modelos animales de infección sistémica y localizada han generado información crítica sobre la capacidad de los fagos para reducir la carga bacteriana, modular la respuesta inflamatoria y alcanzar los tejidos afectados, al tiempo que revelan los retos asociados a la administración sistémica y la interacción con el sistema inmune. En conjunto, estos datos preclínicos ofrecen un marco sólido para interpretar la viabilidad de la terapia fágica en escenarios clínicos de alta gravedad, como la bacteriemia y la endocarditis, y permiten anticipar las consideraciones metodológicas y regulatorias necesarias para la transición hacia estudios en humanos.

En modelos de bacteriemia en ratones, la administración intravenosa de cócteles de bacteriófagos antiestafilocócicos ha resultado en una reducción significativa de la carga bacteriana en sangre y órganos, y un aumento drástico en las tasas de supervivencia en comparación con los grupos de control (91, 149). Estudios en modelos de endocarditis en conejos han mostrado que la terapia fágica puede reducir el tamaño de las vegetaciones valvulares y esterilizar el tejido cardíaco de manera efectiva (92, 102, 150-152). Estos estudios también han sido cruciales para evaluar la farmacocinética y la seguridad, demostrando que los bacteriófagos purificados son generalmente bien tolerados, con una respuesta inmune manejable que no parece comprometer la eficacia terapéutica (122).

El tratamiento de la bacteriemia representa un desafío mayor debido a la necesidad de una administración sistémica (intravenosa) y la rápida interacción de los fagos con el sistema inmune del hospedero. Los modelos animales de bacteriemia y sepsis son, por otra parte, cruciales para evaluar si los fagos pueden permanecer en el torrente sanguíneo el tiempo suficiente para ejercer su efecto lítico y para monitorear la seguridad de la administración intravenosa, especialmente el riesgo de una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada.

El conjunto de la evidencia preclínica respalda el potencial de la terapia fágica como una alternativa eficaz y segura para diferentes infecciones por *S. aureus*. Los modelos de infecciones localizadas demuestran de forma consistente la alta eficacia de la administración tópica o local de fagos, logrando reducciones bacterianas significativas, controlando biopelículas en huesos e implantes, y promoviendo la resolución clínica en escenarios donde los antibióticos a menudo fracasan (ver Tabla 6). El perfil de seguridad en estos modelos evidencia una toxicidad local o sistémica baja o escasa (92, 118, 124, 140-144, 153-155).

**Tabla 6. Ensayos de terapia fágica en modelos preclínicos contra infecciones de *S. aureus***

Modelo de Infección	Patógeno	Terapia Fágica Aplicada	Resultados de Eficacia	Resultados de Seguridad	Referencia
---------------------	----------	-------------------------	------------------------	-------------------------	------------

Infección de herida cutánea (ratón)	<i>S. aureus</i> (SARM)	Cóctel de 2 fagos (ET-SA01/02), aplicación tópica	Reducción significativa (>3 log <sub>10</sub> ) de la carga bacteriana en la herida. Aceleración del cierre de la herida y reducción de la inflamación local.	Sin signos de irritación local. El análisis histológico no mostró toxicidad en la piel.	214
Infección de prótesis articular (rata)	<i>S. aureus</i> (SASM)	Fago único (vB_SauM-A), inyección intra-articular + sistémica (IP) - Vía intraperitoneal - Inyección sistémica	Reducción drástica de la carga bacteriana en el implante y el tejido circundante. Prevención de la formación de biofilm.	Sin efectos adversos observados. No hubo diferencias en marcadores de inflamación sistémica (IL-6) entre grupos.	215
Osteomielitis crónica (conejo)	<i>S. aureus</i> (SASM)	Cóctel de 4 fagos, aplicación local en el sitio de la infección ósea	Erradicación completa de la infección en el 66% de los animales tratados. Mejoría radiológica y resolución de la inflamación.	Bien tolerado. Sin signos de toxicidad local o sistémica. La histopatología de órganos (hígado, riñón) fue normal.	216
Neumonía (ratón)	<i>S. aureus</i> (SARM)	Cóctel de fagos (AB-SA01), administración intranasal	Aumento significativo de la supervivencia (90% vs 20% en el grupo control). Rápida reducción de la carga bacteriana en los pulmones.	Sin evidencia de daño pulmonar agudo inducido por los fagos. Niveles de citoquinas proinflamatorias más bajos que en el grupo no tratado.	217
Infección de catéter asociada a <i>biofilm</i> (ratón)	<i>S. aureus</i> (SARM)	Cóctel de 3 fagos (IV y bloqueo del catéter)	Reducción significativa de la biomasa del biofilm en el catéter y prevención de la bacteriemia secundaria.	La administración IV fue segura. No se observaron signos de enfermedad o pérdida de peso en los animales tratados.	218

Fuente: Autoría propia

El análisis de los modelos de bacteriemia sugiere que la administración sistémica de bacteriófagos es capaz de controlar una infección diseminada y letal por *S. aureus*, mejorando las tasas de supervivencia (ver Tabla 7). La eficacia está directamente relacionada con la capacidad de los fagos para reducir la carga bacteriana no solo en el torrente sanguíneo, sino también en órganos diana como el hígado, el bazo y los pulmones (142-148, 150-152).

Un hallazgo frecuente es la importancia del tiempo de administración, donde una intervención temprana se asocia a mejores desenlaces, lo que subraya el potencial de los fagos en el manejo agudo de la sepsis. En términos de seguridad sistémica, los estudios preclínicos con fagos altamente purificados demuestran que la administración IV es bien tolerada y no induce, por sí misma, una toxicidad significativa ni una respuesta proinflamatoria descontrolada. Estos hallazgos preclínicos robustos y consistentes, proveen la justificación científica y la base de seguridad indispensables para avanzar con los ensayos clínicos en humanos para el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus* (86, 142-148, 150-152, 156).

**Tabla 7. Ensayos de terapia fágica en modelo murino de bacteriemia por *S. aureus***

Modelo de Infección	Patógeno	Terapia Fágica Aplicada	Resultados de Eficacia	Resultados de Seguridad	Referencia
Bacteriemia y neumonía hematógena (ratón)	<i>S. aureus</i> (SARM)	Cóctel de fagos, administración IV	Aumento drástico de la supervivencia (>80% vs 0% en control). Reducción de la carga bacteriana en sangre, pulmones, hígado y bazo.	Sin muertes o signos de toxicidad aguda tras la inyección IV del preparado fágico.	219
Bacteriemia (ratón)	<i>S. aureus</i> (SASM)	Fago único (S25-3), administración IV	Protección completa (100% supervivencia) cuando se administró de forma profiláctica o terapéutica temprana. Rápido aclaramiento bacteriano de la sangre.	La administración IV de altas dosis de fagos purificados no indujo una respuesta de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6) significativa.	220
Bacteriemia (ratón)	<i>S. aureus</i>	Fago único, administración intraperitoneal (IP)	Aumento significativo de la supervivencia. Reducción de la diseminación bacteriana a órganos internos (hígado, bazo).	Sin efectos adversos aparentes. El estudio sugiere que la vía IP puede ser una alternativa eficaz para el control de la bacteriemia.	221
Endocarditis (rata)	<i>S. aureus</i> (SARM)	Fago único, administración IV	Reducción significativa de la densidad bacteriana en las vegetaciones cardíacas en	Terapia bien tolerada. No se reportaron efectos adversos cardiovasculares o sistémicos.	222

			comparación con el control no tratado.		
Sepsis letal (ratón)	<i>S. aureus</i>	Fago único (Msa), administración IP e IM - Intramuscular	Protección completa contra la muerte inducida por la cepa de <i>S. aureus</i> . Efecto terapéutico dependiente de la dosis.	Sin toxicidad observada. La histología de hígado, riñones y bazo en los supervivientes fue normal.	223

Fuente: autoría propia

No obstante, los hallazgos anteriores, la variabilidad metodológica es amplia y afecta a factores críticos como los modelos animales empleados en los ensayos. Se utilizan diferentes especies, desde invertebrados como *Galleria mellonella* hasta roedores y animales de mayor tamaño, lo que complica la extrapolación de los resultados a la fisiología humana (88). No existe una estandarización en las dosis de bacteriófagos, el momento de la administración, la frecuencia del tratamiento, o la vía de aplicación (intravenosa, local, intraperitoneal), lo que hace difícil la comparación de los resultados cuantitativos (88, 140).

A su vez, se emplean diferentes cepas de *S. aureus* (sensibles y resistentes a la meticilina) y una diversidad de bacteriófagos, lo que genera resultados muy específicos que no son fácilmente generalizables (140). Esta falta de uniformidad metodológica subraya la necesidad de un mayor rigor en el diseño de los estudios preclínicos para consolidar la evidencia y sentar las bases para ensayos clínicos bien estructurados que permitan definir protocolos terapéuticos racionales (66, 85, 132, 138-146, 150-151).

### **5.3 Análisis de la evidencia clínica y eficacia y seguridad de la terapia fágica contra infecciones de *S. aureus* y bacteriemias en humanos**

La aplicación de la terapia fágica en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* representa la prueba definitiva de su potencial terapéutico. Aunque los datos preclínicos son sugerentes de corresponder a una terapia segura y eficaz, es indispensable evaluar la eficacia y, sobre todo, la seguridad de la administración sistémica de bacteriófagos en

seres humanos. Los estudios clínicos disponibles, incluyendo datos de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo de fase temprana, convergen en varios hallazgos.

La terapia fágica intravenosa se ha utilizado como terapia de rescate o adyuvante al tratamiento antibiótico estándar. Los resultados consistentemente reportan un perfil de seguridad favorable y, crucialmente, las primeras señales de eficacia clínica estadísticamente significativas provenientes de un entorno controlado (85, 86, 112, 131-133, 148, 157), ver Tabla 8. Se destaca el ensayo diSArm, el único ECA hasta la fecha, que reporta una mejora estadísticamente significativa, en contraste con los estudios observacionales (192) que, aunque muestran altas tasas de éxito cercanas al 77%, y sea favorable el resultado, basar decisiones clínicas en datos preliminares (no publicados en revisión por pares completo) representa riesgos.

**Tabla 8. Ensayos clínicos de terapia fágica en bacteriemias ocasionadas por *S. aureus***

Diseño del Estudio / Tipo de Infección	Patógeno	Terapia Fágica Aplicada	Resultados de Eficacia Clínica	Resultados de Seguridad y Tolerabilidad	Referencia
ECA - Brazo de control externo, Fase 1b/2a, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo / Bacteriemia complicada	<i>S. aureus</i> (SARM/SA SM)	Cóctel de fagos (AP-SA02), IV, como adyuvante a la terapia antibiótica estándar	Mejora estadísticamente significativa en la tasa de respuesta clínica al día 12 (88% en el grupo AP-SA02 vs. 58% en placebo; p=0.047).  Al final del tratamiento, 100% de los pacientes con fagos eran respondedores clínicos.	Perfil de seguridad excelente. AP-SA02 fue bien tolerado. No se reportaron eventos adversos graves (EAG) relacionados con el producto en investigación.	224
Estudio prospectivo de cohorte (n=13) / Infecciones graves (bacteriemia, endocarditis, PJI)	<i>S. aureus</i> (SARM/SA SM)	Fagos específicos (AB-SA01), IV (10 <sup>9</sup> UFP c/12h)	Tasa de éxito del 77%. Resolución clínica y microbiológica en pacientes con bacteriemia persistente. Reducción de marcadores inflamatorios (PCR).	Perfil de seguridad excelente. No se reportaron EAG atribuibles a los fagos. La función renal y hepática permaneció estable.	192
Serie de casos de uso compasivo (n=10) / Diversas infecciones graves con bacteriemia	<i>S. aureus</i> (SARM/SA SM)	Fagos personalizados, IV	Éxito en 7 de 10 pacientes. Aclaramiento de la bacteriemia en días.  Mejoría clínica significativa en casos de endocarditis y abscesos profundos.	Buena tolerabilidad. Se observaron reacciones febriles leves y transitorias en algunos pacientes, consistentes con la reacción de Jarisch-Herxheimer.	198

Reporte de caso / Endocarditis de válvula aórtica protésica con bacteriemia persistente	<i>S. aureus</i> (SASM)	Fago específico (AB-SA01), IV (10 <sup>9</sup> UFP/día)	Resolución completa de la infección. Negativización de hemocultivos. Se evitó una cirugía de alto riesgo. Paciente libre de enfermedad a largo plazo.	Sin efectos adversos. Aumento de anticuerpos anti-fago que no compromete el resultado.	225
Serie de casos (n=4) / Infección de dispositivo de asistencia ventricular (LVAD) con bacteriemia	<i>S. aureus</i> (SARM/SA SM)	Cócteles de fagos, IV y local	Control de la bacteriemia en todos los casos. Éxito como terapia puente para el trasplante cardíaco o terapia supresora a largo plazo.	Seguridad confirmada. Un paciente desarrolló anticuerpos neutralizantes, requiriendo un cambio en el cóctel fágico.	226
Reporte de caso / Endocarditis de válvula mitral nativa recurrente	<i>S. aureus</i> (SARM)	Fago específico (AB-SA01), IV	Aclaramiento de la bacteriemia. Reducción del tamaño de la vegetación valvular. Paciente estabilizado para permitir cirugía definitiva.	Bien tolerado. Sin evidencia de toxicidad sistémica.	227
Reporte de caso / Bacteriemia persistente y osteomielitis vertebral	<i>S. aureus</i> (SARM)	Cóctel de fagos específico, IV	Rápida negativización de hemocultivos tras el fracaso de vancomicina y daptomicina. Resolución de la espondilodiscitis.	Sin eventos adversos reportados. La terapia IV prolongada fue bien tolerada.	228

Fuente: autoría propia.

El análisis de los datos clínicos en humanos, extraídos de series de casos, estudios de cohorte y el emergente cuerpo de ensayos clínicos, revela un panorama consistente en cuanto a la eficacia de la terapia fágica como tratamiento adyuvante para infecciones graves por *S. aureus*. En términos de tasas de éxito clínico, los estudios observacionales en pacientes con bacteriemia persistente, endocarditis o infecciones de prótesis articulares —escenarios de alto fracaso terapéutico— reportan tasas de resolución clínica y microbiológica que oscilan notablemente entre el 70% y el 80%. Por ejemplo, la cohorte prospectiva de Petrovic Fabijan et al, (192) documentó una tasa de éxito del 77% en 13 pacientes con infecciones severas, donde los antibióticos por sí solos habían fallado.

Estos resultados, aunque provenientes de estudios sin grupo control, son significativos al demostrar que la adición de fagos puede cambiar la trayectoria clínica en los casos más refractarios. Desde la perspectiva del control microbiológico, el aclaramiento de la bacteriemia es uno de los desenlaces más consistentemente reportados. En múltiples series de casos de uso compasivo, la administración intravenosa de fagos se asoció con la negativización de hemocultivos en cuestión de días, incluso en pacientes con bacteriemia persistente por SARM durante semanas a pesar de recibir terapia antibiótica optimizada.

Este potente efecto sobre la carga bacteriana circulante es el indicador más directo de la actividad *in vivo* de los fagos. Si bien la mortalidad no ha sido el desenlace primario en la mayoría de estos estudios —dado que requerirían ensayos a gran escala para demostrar un impacto estadístico—, el éxito en la resolución de infecciones potencialmente letales y el control del foco infeccioso actúan como un indicador indirecto de una potencial reducción de la mortalidad atribuible a la infección.

Aunque faltan un mayor número de ensayos clínicos aleatorizados para infecciones sistémicas, la mayor parte de la evidencia proviene de ensayos para aplicaciones tópicas, series de casos y programas de uso compasivo. Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo (*PhagoBurn*) para infecciones de quemaduras, aunque no alcanzó su criterio de valoración principal, demostró que la terapia fágica era segura y no inferior al tratamiento estándar (106, 162). No obstante, se deben considerar algunas variables derivadas del estudio *PhagoBurn*, que probablemente afectaron de manera considerable los resultados, como por ejemplo una posible sobrecarga de material bacteriano usado para amplificar el bacteriofago, la caída de la potencia del preparado fágico durante el almacenamiento; riesgos propios del proceso de producción y purificación del preparado fágico (47, 74, 99, 118, 138, 163).

## **5.4 Perfil de seguridad de la terapia fágica mediante la identificación y clasificación de los efectos adversos y las respuestas inmunes reportadas**

En términos de seguridad, la administración sistémica de preparaciones de bacteriófagos altamente purificadas sugieren ser segura, siendo los efectos adversos más comunes leves y transitorios, como fiebre o reacciones en el sitio de infusión, probablemente debidos a la liberación de endotoxinas por la lisis bacteriana masiva en el caso de producción de fagos en bacterias Gram negativas. Para el caso específico de fagos producidos en *S. aureus*, la preocupación de seguridad se centra en el hallazgo de exotoxinas tipo enterotoxinas, TSST-1, y componentes de pared celular pro-inflamatorios como el Ácido Lipoteicoico - LTA y moléculas constituyentes de la pared de peptidoglicano; las cuales pueden llegar a ser inmunoreactivas (164).

La eficacia terapéutica de los bacteriófagos en la bacteriemia por *S. aureus* va más allá de su actividad lítica *in vitro*. El éxito del tratamiento reside en una intrincada interacción tripartita que involucra al fago, al patógeno y al sistema inmune del hospedero (27). Comprender esta dinámica es fundamental para optimizar la aplicación clínica de la fagoterapia, especialmente en infecciones sistémicas (27, 138, 165).

Tanto en el uso compasivo como en el ensayo clínico aleatorizado, la introducción de la terapia fágica logró el aclaramiento de bacteriemias y la mejoría clínica en escenarios de alta complejidad, incluyendo infecciones por SARM y endocarditis. Esto consolida su rol potencial no necesariamente como un reemplazo, sino como un potenciador del tratamiento antibiótico estándar, capaz de tener éxito donde los mecanismos convencionales pueden ser insuficientes.

El éxito de la fagoterapia en el tratamiento de bacteriemias por *S. aureus* depende de la capacidad del fago para llegar y permanecer en el torrente sanguíneo. La actividad lítica de los bacteriófagos anti-*S. aureus* podría quedar disminuida en presencia de plasma, lo que reduce la infectividad observable *in vivo* para bacteriemias (94). Esto sugiere que la eficacia demostrada en un cultivo líquido *in vitro* no se traduce automáticamente en un efecto sistémico sin considerar formulaciones o dosis optimizadas. Esta inhibición en el

entorno fisiológico del hospedero es la razón principal por la que una alta eficacia *in vitro* no garantiza la misma efectividad *in vivo*.

La respuesta del hospedero es un aspecto que influye de manera decisiva en la farmacocinética y farmacodinámica del fago (119, 125, 145, 166-169). Lo anterior hace referencia al desarrollo de la fagoterapia sistémica con un enfoque integral (146,165). Las estrategias actuales buscan optimizar la administración de los bacteriófagos mediante formulaciones específicas que protejan al fago de la neutralización plasmática, brindar dosis y frecuencia de administración adecuadas para mantener una concentración terapéutica efectiva en el sitio de la infección y la selección de estas partículas virales con perfiles de inmunogenicidad más bajos, para evitar la rápida eliminación por el sistema inmunitario.

La superación las barreras referidas anteriormente es un desafío clave para la aplicación clínica de la fagoterapia, y los estudios preclínicos se centran cada vez más en la comprensión y mitigación de estos efectos para mejorar la traducción de los resultados del laboratorio a la clínica (146, 165, 170). Por otro lado, la naturaleza única de los bacteriófagos, como agentes biológicos que se auto-repican, introduce variables que no están presentes en los fármacos químicos estables. Por lo tanto, los modelos de PK/PD deben ajustarse para incorporar las características distintivas de los bacteriófagos como la auto-amplificación y replicación, pues a diferencia de los antibióticos, la concentración de bacteriófagos puede aumentar de manera exponencial en el sitio de la infección mientras exista una población bacteriana susceptible (158-160).

Los modelos deben ser capaces de predecir esta dinámica en tiempo real para optimizar la dosificación. El aclaramiento inmunológico es otra variable para analizar. Los bacteriófagos son eliminados del torrente sanguíneo del hospedero por el sistema reticuloendotelial y por la producción de anticuerpos neutralizantes. Los modelos deben tener en cuenta esta eliminación, ya que determina la vida media efectiva del fago y su concentración en el torrente sanguíneo a lo largo del tiempo (116, 122, 159, 161).

La biodistribución a compartimentos infecciosos es otro parámetro a tener en cuenta. La penetración del fago en tejidos y focos de infección profundos, como abscesos o biopelículas, es un factor que influye en el éxito terapéutico. Los modelos deben ser

capaces de predecir cómo se distribuyen los bacteriófagos en diferentes compartimentos del cuerpo para asegurar que se alcancen concentraciones efectivas en el sitio de la infección.

En esencia, la modelización de la PK/PD de los bacteriófagos no puede limitarse a parámetros lineales como la vida media y el área bajo la curva, sino que debe incorporar la complejidad de la interacción biológica del fago con la bacteria y el hospedero (159-163). De ahí la importancia de incorporar parámetros como el MOI efectivo *in vivo*, el aclaramiento reticuloendotelial, la neutralización por anticuerpos o la biodistribución según vía de administración, para la estandarización y la aplicación segura y efectiva de la fagoterapia en la práctica clínica.

Los resultados positivos del ensayo diSArm, aunque enormemente alentadores, provienen de un estudio de fase temprana con un número limitado de pacientes. El siguiente paso es la realización de un ensayo clínico de fase 3 multicéntrico, que abarque una mayor cantidad de participantes para confirmar estos hallazgos, definir con precisión la magnitud del beneficio clínico y establecer guías de dosificación definitivas (37, 83, 109, 118, 129, 157-160, 164-166).

## **5.5 Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de la evidencia con aplicación del marco GRADE**

Para la valoración de la certeza de la evidencia se aplicó el enfoque GRADE, evaluando de manera independiente cinco dominios: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. Cada estudio fue inicialmente clasificado según su diseño: los ensayos clínicos comenzaron con un nivel de certeza “alto” y los estudios observacionales con un nivel “bajo”. Posteriormente, la certeza se ajustó de acuerdo con la apreciación cualitativa de cada dominio. Estos dominios fueron la base para identificar factores que disminuyen la certeza de la evidencia reportada y factores que aumentan la certeza de la evidencia reportada en este estudio:

### **Factores que disminuyen la certeza de la evidencia (*Downgrading*)**

Riesgo de Sesgo (Risk of Bias): esta es la principal limitación. A excepción del estudio diSArm, que es doble ciego, todos los demás estudios carecen de un grupo control concurrente y aleatorización. Esto introduce un alto riesgo de sesgo de selección y de publicación, ya que los casos con resultados exitosos tienen muchas más probabilidades de ser reportados que los fracasos.

Imprecisión (Imprecision): todos los estudios disponibles tienen tamaños muestrales muy pequeños. El ECA incluyó un número limitado de pacientes para una fase 1b/2a, y las demás cohortes y series de casos van desde 13 hasta un solo paciente. Esta imprecisión significa que la estimación del efecto (p. ej., la tasa de éxito del 77%) tiene una incertidumbre considerable y podría cambiar significativamente en estudios más grandes.

Inconsistencia (Inconsistency): aunque los resultados apuntan consistentemente hacia un beneficio, existe una gran heterogeneidad en las intervenciones. Se han utilizado cócteles de fagos pre-establecidos (AP-SA02, AB-SA01) y fagos personalizados. Las dosis, la duración del tratamiento y las poblaciones de pacientes (endocarditis, osteomielitis, etc.) varían enormemente, lo que dificulta la generalización y comparación de los resultados.

### **Factores que aumentan la certeza de la evidencia (*Upgrading*)**

Gran magnitud del efecto (*Large Magnitude of Effect*): este es un factor clave que fortalece la evidencia. En varios reportes, la fagoterapia indujo una resolución rápida y completa de infecciones letales que habían fracasado a múltiples líneas de antibióticos, incluyendo vancomicina y daptomicina. Según GRADE, un efecto grande y dramático observado de manera consistente, incluso en estudios observacionales, puede aumentar la confianza en que el efecto es real. Evitar una cirugía cardíaca de alto riesgo o controlar una bacteriemia intratable son ejemplos de esta gran magnitud.

Consistencia del perfil de seguridad: la seguridad y la buena tolerabilidad son un hallazgo extraordinariamente consistente en todos los estudios reportados. No se han reportado eventos adversos graves relacionados con la terapia. Los efectos secundarios observados, como reacciones febriles leves, son transitorios y consistentes con la lisis bacteriana (reacción de Jarisch-Herxheimer). Esta convergencia en la seguridad es una fortaleza muy significativa.

Para el ensayo aleatorizado identificado en la tabla de ensayos clínicos (diSArm) y para las series y reportes analizados en la Tabla 8, se documentaron y justificaron los juicios GRADE según los dominios señalados (ver Tabla 9).

**Tabla 9. Análisis cualitativo de calidad de evidencia GRADE de estudios clínicos reportados de terapia fágica en BSA**

Estudio	Diseño	Desenlaces reportados	Evaluación dominios GRADE (justificación)	Calidad GRADE (final)
diSArm — Armata (press release, Mayo 2025) (224).	ECA Fase 1b/2a, RCT doble ciego, multicéntrico; n≈30 (grupo fago vs placebo; control externo parcial)	Respuesta clínica al día 12: 88% vs 58% (p=0.047). Seguridad: sin EAG atribuibles.	<p>Riesgo de sesgo: Moderado. El diseño aleatorizado y doble ciego reduce sesgos, pero la fuente (comunicado de prensa) y el control externo impiden verificar el protocolo completo y el análisis por intención de tratar.</p> <p>Inconsistencia: Baja o No aplicable. Se trata de un único ensayo clínico (ECA), por lo que no es posible evaluar heterogeneidad entre estudios.</p> <p>Evidencia indirecta: Baja. La población de estudio (bacteriemia complicada por <i>S. aureus</i>) corresponde directamente a la población objetivo.</p> <p>Imprecisión: Alta. El tamaño de muestra reducido resulta en intervalos de confianza amplios, lo que disminuye la certeza del estimador del efecto.</p> <p>Sesgo de publicación: Indeterminado. Al ser un reporte preliminar con resultados positivos, no se puede descartar sesgo de reporte selectivo.</p> <p>Juicio de Certeza: MODERADA. La evidencia inicia con nivel alto (ECA) pero se degrada por imprecisión grave e incertidumbre en el reporte de datos.</p>	Moderada

<p>Armata — cohorte prospectiva (n=13) (listado en tabla como estudio prospectivo, AB-SA01) (224).</p>	<p>Cohorte prospectiva n=13 (infecciones graves: bacteriemia, endocarditis, PJI)</p>	<p>Tasa de éxito 77%; negativización de hemocultivos; reducción PCR. Seguridad: sin EAG relacionados.</p>	<p>RoB: Alto — sin comparador, posible selección de casos (uso compasivo/criterios no aleatorizados). I: Baja — datos consistentes con series, pero heterogeneidad clínica. Ind: Moderada — pacientes graves (aplicable), pero mezcla de infecciones limita generalización a “bacteriemia simple”. Imp: Moderada/Alta — n pequeño. PubBias: Probable (sesgo hacia reporte de éxitos). Resultado: empieza bajo (observacional) y se mantiene/degrada a muy baja si consideramos riesgo de sesgo + imprecisión.</p>	<p>Muy baja</p>
<p>Petrovic Fabijan et al., 2020 (serie/uso compasivo, n=10) (192).</p>	<p>Serie de casos n=10, uso compasivo en infecciones con bacteriemia</p>	<p>7/10 éxito clínico; aclaramiento de bacteriemia; tolerancia buena (fiebres transitorias).</p>	<p>Riesgo de sesgo: Alto. La ausencia de un grupo comparador y la posible selección sesgada de casos (basada en criterios de uso compasivo no aleatorizados) comprometen la validez interna de los hallazgos.</p> <p>Inconsistencia: Baja. Aunque se observa heterogeneidad clínica, los datos reportados son consistentes entre las diferentes series de casos.</p> <p>Evidencia indirecta: Moderada. Si bien la población de pacientes graves es aplicable al contexto de la pregunta, la inclusión de una mezcla de infecciones limita la generalización específica a la “bacteriemia simple”.</p> <p>Imprecisión: Moderada a Alta. El tamaño de muestra reducido (n pequeño) afecta la precisión de la estimación del efecto.</p> <p>Sesgo de publicación: Probable. Existe una alta probabilidad de sesgo hacia el reporte selectivo de casos exitosos.</p> <p>Juicio de Certeza: MUY BAJA. La evidencia parte de un nivel bajo por su diseño observacional y se degrada debido a la combinación de alto riesgo de sesgo e imprecisión.</p>	<p>Muy baja</p>

<p>Aslam et al., 2020 (reporte de caso) (198).</p>	<p>Reporte de caso único — endocarditis protésica con bacteriemia persistente</p>	<p>Resolución clínica y microbiológica; evitó cirugía; sin eventos adversos relevantes.</p>	<p>Riesgo de sesgo: Extremo. Se trata de evidencia anecdótica basada en un único caso (n=1), lo que implica una ausencia total de control de variables y un riesgo crítico de sesgo de selección. Otros dominios: Desfavorables. La inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y el sesgo de publicación presentan limitaciones máximas que impiden realizar inferencias causales válidas. Juicio de Certeza: MUY BAJA. La naturaleza del diseño no permite generalizar los resultados ni establecer recomendaciones sólidas.</p>	<p>Muy baja</p>
<p>Corbellino et al., 2017 (serie n=4; LVAD infections) (225).</p>	<p>Serie n=4 (LVAD); fagos IV/local</p>	<p>Control de bacteriemia en todos; uno desarrolló anticuerpos neutralizantes.</p>	<p>Riesgo de sesgo: Muy alto. Las limitaciones metodológicas severas comprometen la validez interna de los hallazgos reportados.</p> <p>Imprecisión: Alta. Existe una incertidumbre considerable en la estimación del efecto, lo que afecta la confianza en los resultados.</p> <p>Evidencia indirecta: Moderada. La aplicabilidad de la evidencia se ve restringida, particularmente en el contexto específico de las infecciones protésicas.</p> <p>Sesgo de publicación: Probable. Se sospecha una tendencia hacia la divulgación preferente de resultados positivos o exitosos.</p> <p>Juicio de Certeza: MUY BAJA. La confluencia de estos factores degrada la calidad de la evidencia, impidiendo establecer conclusiones sólidas.</p>	<p>Muy baja</p>
<p>Jennes et al., 2021 (reporte/serie) (226).</p>	<p>Reporte / serie (endocarditis mitral nativa recurrente)</p>	<p>Aclaramiento bacteriemia; reducción vegetación; buen tolerability</p>	<p>Limitación de evidencia: Anecdótica. Se replican las mismas restricciones metodológicas severas identificadas previamente (diseño no controlado, n=1), lo que impide el control de variables confusoras.</p> <p>Juicio de Certeza: MUY BAJA. La</p>	<p>Muy baja</p>

			naturaleza de los datos no permite realizar inferencias causales robustas ni generalizaciones clínicas.	
Gilbey et al., 2019 (reporte de caso) (227).	Reporte caso — bacteriemia persistente y osteomielitis	Rápida negativización de hemocultivos; resolución clínica	Naturaleza de la evidencia: Anecdótica. Se sustenta en observaciones clínicas aisladas sin controles metodológicos, lo que introduce un riesgo de sesgo crítico y limita la validez interna.  Juicio de Certeza: MUY BAJA. La ausencia de sistematicidad y el alto riesgo de sesgo de reporte impiden establecer relaciones causales o extrapolar los resultados a la práctica clínica estándar.	Muy baja
Leszczynski et al., 2021 (mencionado en tabla) (228).	Serie / reporte — detalles limitados en la tabla	(tabla registra éxito clínico y tolerancia)	Limitaciones metodológicas: Se presentan deficiencias estructurales graves, incluyendo la ausencia de controles, un tamaño muestral (n) reducido y un alto riesgo de sesgo por reporte selectivo de desenlaces.  Juicio de Certeza: MUY BAJA. La acumulación de estas fuentes de error sistemático y la fragilidad estadística comprometen la confiabilidad de los estimadores del efecto.	Muy baja

Fuente: autoría propia.

El análisis de riesgo de sesgo realizado con RoB-2 (Ver 11.3 Anexo 3) mostró que el ensayo clínico diSArm presenta algunas preocupaciones en varios dominios, principalmente por la falta de información pública sobre el protocolo, los métodos de asignación y los datos faltantes, lo que impide clasificarlo como de bajo riesgo. En contraste, los estudios observacionales evaluados mediante ROBINS-I evidenciaron un riesgo de sesgo serio o crítico, atribuible al uso de diseños no comparativos, selección de pacientes por uso compasivo, heterogeneidad de las intervenciones y co-intervenciones no controladas.

Al aplicar el marco GRADE, la certeza de la evidencia para el desenlace “respuesta clínica temprana” se calificó como moderada, sustentada principalmente en el ensayo aleatorizado preliminar. Para los desenlaces “erradicación microbiológica” y “mortalidad”,

la evidencia fue baja a muy baja, dado que proviene de series pequeñas, con alto riesgo de efecto de factores de confusión y sin protocolos pre-especificados. Por el contrario, el desenlace “eventos adversos graves” alcanzó una certeza moderada, al encontrarse consistencia en el perfil de seguridad a corto plazo y ausencia de eventos adversos graves atribuibles a los fagos.

Los resultados de la fagoterapia son favorables en principio, pero la certeza actual es baja y la falta de solidez de pruebas estadísticas que soporten la terapia fágica, urgen la necesidad del desarrollo de nuevos estudios clínicos de fase III. En síntesis, los resultados sugieren que la evidencia actual sobre terapia fágica en bacteriemia por *S. aureus* ofrece señales favorables de eficacia clínica y buena tolerabilidad, pero con certeza limitada, lo que justifica la necesidad de ensayos clínicos controlados y multicéntricos que permitan elevar el nivel de evidencia y reducir las fuentes de sesgo observadas.

## **5.6 Terapias combinadas: interacción entre antibióticos y virus bacteriófagos en la terapia fágica**

La intersección de la terapia fágica con los antibióticos convencionales ha dado lugar a un campo de investigación de interés conocido como Sinergia Fago - Antibiótico (SFA). La combinación de la terapia fágica y los antibióticos, se fundamenta en la acción sobre los patógenos mediante dos mecanismos distintos para lograr una eficacia antimicrobiana superior. Este enfoque busca potenciar la actividad bactericida, especialmente contra biopelículas; prevenir la aparición de mutantes resistentes; y explotar compensaciones evolutivas, donde la resistencia bacteriana a un fago puede restaurar la sensibilidad a un antibiótico (72, 107, 140, 162, 165, 172-173).

Estudios *in vivo* han demostrado que esta terapia combinada es superior a las monoterapias en el tratamiento de infecciones por *S. aureus*, como la osteomielitis asociada a implantes. El éxito de la SFA depende de la naturaleza de la interacción, que puede ser sinérgica o antagónica. La evidencia mecanicista indica que la sinergia es más frecuente con antibióticos bactericidas (ej.,  $\beta$ -lactámicos), cuyo estrés subletal puede facilitar la lisis fágica.

Por el contrario, existe un riesgo de antagonismo con antibióticos bacteriostáticos (ej.,

tetraciclinas), ya que al detener el metabolismo bacteriano inhiben la replicación del fago, que depende de una maquinaria celular activa. Si bien la teoría clásica dicta que los fagos necesitan una bacteria metabólicamente activa para replicarse, por lo que un bacteriostático frenaría la infección viral. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que podría depender de la secuencialidad (*timing*). Si se administra primero el fago para reducir el inóculo y luego el bacteriostático, o si se utilizan fagos que lisan incluso en fase estacionaria, el antagonismo se mitiga (131, 158, 167-168). Esta dualidad subraya la necesidad de realizar pruebas empíricas para cada combinación específica antes de su aplicación clínica (107; 172), ver Tabla 10.

**Tabla 10. Resultados de seguridad y eficacia de terapia fágica combinada con antibióticos**

Modelo (Preclínico/Clínico)	Antibiótico(s) y Familia	Interacción Observada	Resultados de Eficacia	Resultados de Seguridad	Referencia
Preclínico (Infección de prótesis articular en ratón)	Daptomicina (Lipopéptido)	Sinergia	La combinación redujo la carga bacteriana del biofilm en el implante en $>3 \log_{10}$ UFC/g en comparación con la monoterapia.  Previno la bacteriemia secundaria.	No se reportaron efectos adversos. La combinación fue bien tolerada.	229
Preclínico (Endocarditis en conejo)	Daptomicina (Lipopéptido), Cefazolina ( $\beta$ -lactámico)	Sinergia	La triple terapia (fago+dapto+cefazolina) fue la más efectiva en reducir la carga bacteriana en las vegetaciones valvulares y en esterilizar el tejido cardíaco.	Terapia bien tolerada, sin evidencia de toxicidad aditiva en los modelos animales.	230
Preclínico (Osteomielitis en rata)	Vancomicina (Glicopéptido)	Sinergia	La combinación fue significativamente más efectiva en reducir la carga bacteriana en el hueso infectado que la vancomicina o el fago solos.	Sin eventos adversos reportados.	231

Preclínico (In vitro / G. mellonella)	Tetraciclina (Tetraciclina)	Antagonismo	La tetraciclina, al ser bacteriostática, inhibió la replicación del fago in vitro y redujo la eficacia de la terapia fágica en el modelo de <i>G. mellonella</i> .  Importancia de la secuencialidad.	No aplica (estudio mecanicista de interacción).	232
Clínico (Estudio de cohorte)	Múltiples (Vancomicina, β-lactámicos, Daptomicina, etc.)	Sinergia (Implícita)	Tasa de éxito del 77% en infecciones graves (incl. bacteriemia) donde los antibióticos solos habían fallado.  Los fagos se usaron como adyuvantes.	Perfil de seguridad excelente. No se observaron EAG atribuibles a la terapia combinada.	192
Clínico (ECA Fase 1b/2a)	Estándar de Cuidado (SoC) (diversos antibióticos)	Sinergia (Demostrada)	Mejora estadísticamente significativa en la respuesta clínica al día 12 (88% en el grupo fago+SoC vs. 58% en placebo+SoC; p=0.047).	Excelente perfil de seguridad. La adición de fagos al SoC no aumentó los eventos adversos.	224

Fuente: autoría propia

En la práctica clínica actual, la terapia combinada es la norma de facto. Los fagos se administran principalmente como terapia adyuvante en pacientes con infecciones graves por *S. aureus* en los que el tratamiento antibiótico estándar está fracasando. Los resultados positivos, tanto en casos de uso compasivo como en ensayos clínicos controlados como el estudio diSArm, se han logrado bajo este paradigma combinado. Esto posiciona a los fagos no como un reemplazo, sino como un "potenciador de eficacia" que permite a los antibióticos superar barreras como las biopelículas o la alta carga bacteriana.

La implementación efectiva de la terapia combinada exige un diseño racional de los esquemas de tratamiento, considerando críticamente la secuencia y la dosis de cada agente para maximizar la sinergia. La evaluación rigurosa de estas interacciones en modelos preclínicos y ensayos clínicos es indispensable para desarrollar protocolos estandarizados, seguros y eficaces. El paradigma ha evolucionado de una visión de "fagos vs. antibióticos" a una de "fagos + antibióticos", donde cada componente puede

reforzar la acción del otro.

A futuro, la aplicación rutinaria de la SFA enfrenta retos significativos. Es crucial desarrollar métodos de cribado de alto rendimiento para predecir la naturaleza de la interacción fago-antibiótico para un aislado clínico específico. Además, se deben superar desafíos logísticos y económicos asociados a diseños de ensayos clínicos complejos, definir regímenes de dosificación óptimos (simultáneos o secuenciales) y abordar los obstáculos regulatorios únicos que presenta la aprobación de un producto que combina un agente biológico auto-replicante con un fármaco químico (109, 119, 135).

## **6. Discusión**

La BSA representa una de las amenazas más serias en la práctica clínica moderna, una realidad a nivel mundial acentuada por la elevada prevalencia de cepas SARM y una morbimortalidad persistentemente alta.

Frente a la eficacia subóptima de los regímenes antibióticos actuales y el espectro de la resistencia antimicrobiana, la pregunta central de esta revisión —¿Cuál es la evidencia actual sobre la seguridad y eficacia de la terapia fágica para la BSA? — adquiere una urgencia crítica. El análisis exhaustivo de la literatura científica presenta a la terapia fágica, particularmente como adyuvante a los antibióticos, como una estrategia terapéutica con un sólido fundamento científico, un perfil de seguridad muy favorable y una señal de eficacia clínica cada vez más consistente.

La base preclínica es sólida, con múltiples modelos animales que demuestran de manera consistente la capacidad de los fagos para controlar infecciones localizadas, erradicar biopelículas y, crucialmente, reducir la carga bacteriana y mejorar la supervivencia en modelos de bacteriemia y sepsis. Los resultados preclínicos (Tabla 7) muestran una reducción significativa de la mortalidad, coherente con la sinergia observada en estudios clínicos (Tabla 8).

La ausencia de eventos adversos graves en los ensayos clínicos (187, 191) concuerda con los hallazgos de inocuidad inmunológica descritos en los modelos animales, fortaleciendo la validez traslacional de los resultados. Si bien los estudios preclínicos en modelos murinos reportan reducciones consistentes en la carga bacteriana (175, 191), la mayoría presentan sesgos de selección y tamaños muestrales limitados, lo que restringe

la extrapolación clínica de los resultados. De otro lado, se encuentran valores variables en dosis aplicadas, vías de administración y tamaño del inóculo usado, además de diferentes modelos animales; lo que dificulta la comparación de resultados.

Escalar la fagoterapia de los modelos animales a un uso clínico estandarizado es un proceso multifásico que va más allá de demostrar eficacia. El primer paso es la estandarización de la producción (Química, Manufactura y Controles - CMC), lo que implica pasar de preparaciones de laboratorio a la producción a escala industrial bajo estrictas normas de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para garantizar la pureza, potencia y estabilidad de cada lote.

El segundo paso es el diseño riguroso de ensayos clínicos: Fase I para confirmar la seguridad y dosificación en voluntarios sanos, Fase II para evaluar la eficacia preliminar en pacientes (como el ensayo diSArm), y la Fase III, con cientos de pacientes, para confirmar la eficacia frente al estándar de cuidado y obtener la aprobación regulatoria. Finalmente, el tercer pilar es la logística clínica, que requiere el desarrollo de fagogramas rápidos y accesibles para la selección de fagos, así como la capacitación de los equipos clínicos en la administración y monitoreo de una terapia biológica

En lo relativo a la evidencia clínica, se ha marcado un punto de inflexión, transitando desde reportes de caso anecdóticos hacia series de uso compasivo bien documentados y, finalmente, ha alcanzado un hito con los resultados positivos del primer ensayo clínico aleatorizado y controlado (diSArm). Estos estudios convergen en dos hallazgos principales:

1) la administración intravenosa de fagos líticos altamente purificados es segura y bien tolerada en pacientes con infecciones graves, y 2) su uso como terapia adyuvante se asocia a una resolución clínica y microbiológica en casos donde los antibióticos solos habían fracasado, mostrando las primeras señales de un beneficio estadísticamente significativo.

A pesar de este panorama optimista, la consolidación de la terapia fágica como un estándar de cuidado para la BSA enfrenta desafíos que deben ser abordados de manera sistemática:

**El desafío de la evidencia clínica:** si bien el ensayo diSArm es un avance que evidencia una fase temprana con un número limitado de pacientes, el mayor obstáculo para la

aprobación regulatoria y la adopción generalizada es la necesidad de ensayos clínicos de Fase 3, a gran escala y multicéntricos.

Diseñar estos estudios es complejo debido a la naturaleza personalizada de la terapia, lo que plantea preguntas sobre si se debe evaluar un cóctel fijo de amplio espectro o permitir una selección de fagos adaptada al paciente, un dilema con profundas implicaciones metodológicas y regulatorias.

**El desafío de la producción y estandarización:** la transición de la producción a escala de laboratorio a una industrial bajo normas de GMP es un salto logístico y económico. Asegurar la pureza (especialmente la eliminación de exotoxinas o endotoxinas), la potencia, la estabilidad y la consistencia lote a lote de un producto biológico "vivo" y a menudo policomponente (cócteles) es una tarea de alta complejidad técnica.

**El desafío regulatorio:** como se detalló, no existe un consenso global sobre cómo regular los fagos. La tensión entre el modelo pragmático de "procedimiento médico personalizado" (ej., Bélgica, Uruguay) y el modelo farmacéutico tradicional de "producto estandarizado" (ej., EE. UU.), continúa. Un marco regulatorio exitoso debe equilibrar la necesidad de acceso para pacientes sin otras opciones con el rigor científico indispensable para garantizar la seguridad y eficacia a nivel poblacional.

**El desafío biológico y farmacológico:** la optimización de la farmacocinética y farmacodinamia de los fagos es fundamental, por tanto, es necesario el desarrollo de modelos que incorporen la auto-replicación, el aclaramiento inmune y la biodistribución para definir regímenes de dosificación racionales. Igualmente, la predicción a priori de las interacciones fago-antibiótico y la comprensión profunda de la respuesta inmune del huésped son áreas de investigación activa que determinarán el éxito a largo plazo de la terapia.

La evidencia clínica de la terapia fágica como un potenciador de la terapia antibiótica convencional en infecciones graves por *S. aureus*, está soportada en estudios prospectivos y series de casos que han mostrado que la administración intravenosa de cócteles como AB-SA01 es segura y bien tolerada en pacientes con bacteriemia y endocarditis, observándose descensos en la carga bacteriana y mejoría clínica, aunque

siempre en combinación con antibióticos (191). Cohortes de uso compasivo en Estados Unidos y Europa han confirmado la factibilidad y seguridad de la terapia fágica, con tasas variables de respuesta clínica y microbiológica (198, 233).

De forma más amplia, un análisis multinacional de 100 casos consecutivos tratados con fagos personalizados reportó mejoría clínica en el 77% de los pacientes y erradicación microbiológica en el 61%, asociadas a la concomitancia antibiótica y a la selección de fagos con fuerte actividad *in vitro* (196). Estos resultados sugieren que el mayor beneficio ocurre en infecciones complicadas y multirresistentes, aunque aún faltan ensayos controlados que definan con precisión la magnitud del efecto y los subgrupos beneficiados.

La notable capacidad de los fagos para reducir la biomasa de biopelículas en modelos de catéter (118, 159), como se resume en la Tabla 6, proporciona una base mecanicista para entender su éxito en infecciones de dispositivos. Este efecto anti-*biofilm* preclínico se traduce directamente en los hallazgos clínicos de Corbellino et al. y Jennes et al (186, 226) (Tabla 8), donde la terapia fágica fue clave para controlar infecciones en prótesis valvulares y dispositivos de asistencia ventricular, sitios donde la formación de biopelículas es la principal causa del fracaso antibiótico.

La bacteriemia por *S. aureus* representa un escenario complejo para la terapia fágica debido también a factores intrínsecos del microambiente. Se ha demostrado que proteínas plasmáticas como fibrinógeno y componentes del líquido sinovial reducen drásticamente la adsorción fágica y limitan la lisis bacteriana, incluso cuando existe replicación viral adecuada. En modelos murinos de infección de muslo neutropénico, esta inhibición condujo al fracaso terapéutico, aunque pudo revertirse parcialmente con fibrinólisis mediante tPA o activador tisular del plasminógeno. Al utilizar tPA para degradar la fibrina, se pudo restaurar parcialmente la capacidad de los fagos para atacar las bacterias, lo que sugiere que las proteínas del plasma pueden ser un obstáculo para la eficacia de la fagoterapia en el torrente sanguíneo (175).

Adicionalmente, la respuesta inmune del hospedero, con aparición de anticuerpos neutralizantes, y la emergencia de resistencia fágica representan obstáculos clínicos importantes (130). Por tanto, la comprensión detallada de la respuesta inmune a los fagos terapéuticos es crucial para predecir y gestionar la eficacia a largo plazo y la seguridad, y para diseñar estrategias que minimicen la neutralización (ej., modificación de epítomos, encapsulación, rutas de administración alternativas). Los bacteriófagos, al ser entidades

biológicas complejas compuestas por proteínas y ácidos nucleicos, no son inertes inmunológicamente y pueden interactuar de manera significativa con el sistema inmune innato y adaptativo del hospedero.

Las interacciones fago - hospedador tiene implicaciones tanto para la eficacia como para la seguridad de la fagoterapia. Aunque los virus bacteriófagos suelen tener una toxicidad intrínseca baja, su administración sistémica puede inducir respuestas inmunes humorales y celulares, incluyendo la producción de anticuerpos neutralizantes IgG e IgM, la activación del sistema del complemento y la fagocitosis por células mononucleares.

Estas respuestas pueden reducir la eficacia de los fagos administrados repetidamente o de forma prolongada, especialmente en el contexto de infecciones crónicas o en pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, también se ha descrito que ciertos fagos pueden modular la inflamación local o sistémica mediante la interacción con receptores inmunes como TLR-9 (Receptores de Tipo Toll-9) (86,88), abriendo posibilidades para efectos inmunomoduladores beneficiosos (109, 116, 118-121).

Las células del sistema inmune innato, particularmente los macrófagos y neutrófilos, reconocen y fagocitan los fagos circulantes, constituyendo la principal vía de aclaramiento tras la administración intravenosa. El reconocimiento puede ser mediado por receptores de superficie celular o facilitado por opsonización. Así mismo, los componentes fágicos (ADN, proteínas) o los productos de la lisis bacteriana liberados (endotoxinas/LPS-Lipopolisacarido de Gram negativos, o peptidoglicano/LTA-Ácido Lipoteicoico/lipoproteínas de Gram positivos como *S. aureus*) pueden activar receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) como los TLRs, desencadenando la liberación de citoquinas proinflamatorias tipo TNF- $\alpha$  (Factor de Necrosis Tumoral alfa), IL-6 y IL-1 $\beta$ .

Existe evidencia emergente de que los fagos pueden tener efectos inmunomoduladores más complejos, interactuando directamente con células inmunes (linfocitos, células dendríticas) y alterando la producción de citoquinas o la polarización de la respuesta inmune. Estos efectos podrían ser beneficiosos (ej., reducción de inflamación excesiva) o perjudiciales, y dependen del tipo de fago, la vía de administración y el contexto inmune del hospedero (80, 118, 121-122).

La administración, especialmente sistémica o repetida, induce respuestas humorales con producción de anticuerpos específicos anti-fago (IgM, IgG, IgA) en humanos y animales. Una proporción de estos anticuerpos pueden poseer capacidad neutralizante, es decir,

capaz de unirse a regiones críticas del fago (ej., RBPs) e impedir su adsorción a la bacteria o su infectividad.

La presencia de anticuerpos neutralizantes preexistentes (por exposición ambiental previa) o su desarrollo durante la terapia fágica, representa un obstáculo potencial significativo para la eficacia de la fagoterapia, especialmente en aplicaciones a largo plazo o dosis repetidas, ya que pueden acelerar el aclaramiento del fago y reducir su actividad lítica. Aunque menos estudiada, también puede generarse una respuesta de células T contra epítomos fágicos (116-119, 122-126).

La producción de anticuerpos neutralizantes, observada en varios casos clínicos (189), no parece haber impedido el éxito terapéutico, lo que sugiere que la ventana terapéutica inicial, previa a la maduración de una respuesta de anticuerpos de alta afinidad, es suficiente para que los fagos ejerzan su efecto lítico principal. Durante este periodo crítico, los fagos, a menudo en sinergia con antibióticos, reducen la carga bacteriana a un umbral que puede ser controlado eficazmente por los mecanismos inmunitarios innatos y celulares del paciente, incluso si la terapia fágica es posteriormente neutralizada.

La inhibición de fagos por proteínas plasmáticas y la interferencia del sistema inmune en general, podrían ser factores que influyen notoriamente en el diseño de futuros cócteles de fagos, seleccionando aquellos con menor inmunogenicidad o encapsulados en nano vesículas lipídicas para prolongar la vida media de la partícula viral en el torrente sanguíneo.

La sinergia observada *in vivo* entre fagos y daptomicina en modelos de endocarditis en conejos (230), detallada en la Tabla 10, se refleja en el diseño mismo del exitoso ensayo clínico diSArm (Tabla 8), donde el cóctel AP-SA02 se utilizó como un adyuvante al estándar de cuidado. Esto refuerza el paradigma de que el rol más inmediato de los fagos no es reemplazar los antibióticos, sino potenciar su efecto para superar las barreras bacterianas.

La terapia fágica no representa un reemplazo universal para los antibióticos en las bacteriemias estafilocócicas, sino una herramienta de precisión cuyo valor se maximiza en su posible uso como potenciador de la terapia antibiótica en las infecciones complicadas, asociadas a biopelículas y causadas por cepas multirresistentes. A partir de los datos revisados, se proponen posibles oportunidades de éxito, riesgos de fracaso y mejoras posibles para cada escenario clínico de BSA (ver Tabla 11).

**Tabla 11. Análisis de Oportunidades de la terapia fágica en BSA**

Escenario Clínico	Oportunidad de Éxito	Oportunidad de Fracaso	Mejoras Posibles	Referencias
Bacteriemia no complicada por SASM	Limitada. El alto éxito (>90%) de los β-lactámicos (oxacilina, cefazolina) relega a los fagos a un rol de rescate en alergias graves o fallas terapéuticas puntuales.	La rápida negativización de hemocultivos y la inhibición plasmática reducen la ventana terapéutica para demostrar un beneficio clínico.	Uso adyuvante en protocolos experimentales, con selección de fagos de alta potencia y en combinación con antibióticos.	234
Bacteriemia complicada por SASM	Moderada. Especialmente útil en focos con biopelículas (endocarditis, osteomielitis, dispositivos), donde la penetración de antibióticos es deficiente. Los fagos y endolisinas muestran capacidad para degradar estas biopelículas.	Penetración limitada de los fagos a sitios infecciosos profundos y el riesgo de neutralización por parte del sistema inmune.	Estrategias de combinación fago-antibiótico, administración local (p. ej., durante cirugías) y dosificación ajustada mediante monitorización plasmática.	95, 235 - 236
Bacteriemia no complicada por SARM	Mayor que en SASM. La menor eficacia de vancomicina y daptomicina (especialmente con CMI elevada) abre una ventana para los fagos, cuya actividad es independiente de los mecanismos de resistencia a antibióticos.	Retrasos logísticos en la fagotipificación, disponibilidad limitada de cócteles anti-SARM y riesgo de que la resolución con antibióticos estándar impida demostrar el beneficio añadido.	Desarrollo de cócteles empíricos de amplio espectro contra SARM y la implementación de plataformas de diagnóstico rápido para la selección de fagos.	141

Bacteriemia complicada por SARM	La más prometedora. En infecciones multiresistentes con focos secundarios a distancia o endocarditis, puede ser la única opción viable, existiendo casos de éxito documentados al combinarla con antibióticos y control quirúrgico del foco.	Complejidad logística y regulatoria del tratamiento personalizado, riesgo de desarrollo de resistencia a fagos y neutralización inmune.	Producción acelerada de fagos personalizados, creación de marcos regulatorios para uso compasivo, terapias combinadas y exploración de estrategias adyuvantes (p. ej., fibrinólisis) para mejorar la eficacia.	175, 198
---------------------------------	--	---	--	----------

Fuente: autoría propia

La Tabla 11 sintetiza el potencial de la terapia fágica como tratamiento para las BSA, revelando un gradiente de aplicabilidad que se incrementa con la complejidad clínica y la resistencia antimicrobiana de *S. aureus*. El análisis permite extraer varias conclusiones clave:

**Rol terapéutico condicionado por la resistencia:** en infecciones por cepas sensibles a meticilina (SASM), la terapia fágica se perfila como una estrategia de rescate o adyuvante, dada la elevada eficacia de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Su valor es marginal en casos no complicados, pero aumenta en escenarios con biopelículas, donde las propiedades líticas de los fagos sobre estas estructuras ofrecen una ventaja sustancial.

**Oportunidad estratégica en infecciones por SARM:** el escenario cambia drásticamente frente a cepas resistentes a meticilina (SARM). Aquí, los fagos no son solo una alternativa, sino una necesidad terapéutica potencial, especialmente cuando los antibióticos de primera línea como la vancomicina presentan limitaciones. La oportunidad de éxito es máxima en bacteriemias complicadas por SARM, donde la sinergia con antibióticos y el control del foco infeccioso han demostrado resultados clínicos positivos en casos reportados.

La terapia fágica en bacteriemia por *S. aureus* debe concebirse hoy como adyuvante y personalizada, nunca como reemplazo de los antibióticos. Su mayor oportunidad se ubica en la bacteriemia complicada por SARM, donde la resistencia y la complejidad anatómica limitan las opciones terapéuticas actuales.

El reto clave radica en superar las barreras biológicas del plasma, optimizar la combinación con antibióticos y avanzar hacia ensayos clínicos controlados que definan claramente la eficacia y seguridad de esta estrategia. Por otro lado, la alta pureza de las preparaciones fágicas es esencial para minimizar la activación inmune debida a contaminantes bacterianos (127).

La evidencia sugiere que la terapia fágica intravenosa, administrada como adyuvante a la terapia antibiótica estándar en infecciones graves por *S. aureus*, presenta un perfil de seguridad favorable y aporta señales consistentes de eficacia en escenarios refractarios (clarificación microbiológica, resolución clínica de infecciones asociadas a dispositivos y endocarditis). Estas observaciones emergen tanto de series de uso compasivo como de estudios prospectivos pequeños y, de manera incipiente, de un ensayo clínico aleatorizado de fase temprana (diSArm), que reportó un efecto clínico relevante al día 12 (88% vs 58%). No obstante, la interpretación de estos hallazgos exige cautela dado que la mayor parte de la evidencia clínica procede de diseños observacionales con riesgo de sesgo por confusión y selección, y el ensayo aleatorizado disponible está comunicado de forma preliminar y presenta limitaciones de tamaño y seguimiento.

Entre las principales fortalezas de la evidencia revisada se destacan la reproducibilidad de los resultados preclínicos y el perfil de seguridad favorable. No obstante, las limitaciones incluyen heterogeneidad en los diseños, escaso número de ensayos clínicos controlados y la ausencia de estandarización en dosis y formulación. La evidencia actual debe considerarse preliminar en términos de aplicabilidad clínica.

La heterogeneidad metodológica y la falta de ensayos de fase III limitan las conclusiones. Las convergencias entre estudios (p. ej., reducción de carga bacteriana y mejoría de la supervivencia en modelos murinos) contrastan con las discrepancias observadas en los estudios clínicos, en los que la estandarización de la dosis, la pureza de las preparaciones y la respuesta inmune del hospedero constituyen variables críticas aún no controladas.

La heterogeneidad de los diseños incluidos, la escasez de análisis cuantitativos, el riesgo de sesgo significativo en series de casos y la escasez de estudios clínicos en bacteriemia son limitantes que afronta la terapia fágica. Al aplicar el marco GRADE, la calidad de la evidencia para desenlaces de eficacia temprana oscila entre moderada (para la señal aportada por el ECA preliminar) y baja–muy baja (para la mayoría de los desenlaces microbiológicos y de mortalidad sustentados en series).

En contraste, la constancia del perfil de seguridad a corto plazo se clasifica con certeza moderada, dado el consenso entre distintos informes y la ausencia de eventos adversos graves descritos hasta la fecha; este hallazgo justifica la continuación de investigación clínica controlada con vigilancia estrecha. Estas valoraciones enfatizan que no hay aún suficiente evidencia para su adopción de rutina como sustituto de antibióticos, sino que su papel actual más fundamentado es el de terapia adyuvante o de rescate en contextos seleccionados.

El análisis de la calidad de la evidencia mediante el enfoque GRADE y la evaluación sistemática del riesgo de sesgo constituyen un elemento crítico para interpretar de forma rigurosa los hallazgos de esta revisión. La evidencia identificada proviene principalmente de estudios observacionales, series clínicas y un único ensayo clínico aleatorizado de fase temprana (diSArm), cuya información pública es preliminar. Esta composición del cuerpo de evidencia explica en buena medida los niveles de certeza alcanzados: moderada para desenlaces de eficacia temprana, baja a muy baja para erradicación microbiológica y mortalidad, y moderada para seguridad.

El uso de RoB-2 permitió identificar algunas preocupaciones metodológicas en el ensayo aleatorizado, relacionadas con imprecisión, reporte selectivo y ausencia de acceso a protocolo completo, lo que limita la robustez de las conclusiones derivadas de este estudio. De forma concordante, la aplicación de ROBINS-I a los estudios no aleatorizados mostró riesgo de sesgo serio o crítico, principalmente por sesgo por confusión, selección clínica de pacientes con desenlaces pronosticados y co-intervenciones no controladas.

Estos hallazgos son metodológicamente relevantes, ya que explican por qué las señales de eficacia observadas en escenarios compasivos no pueden interpretarse como evidencia concluyente de efectividad causal. La integración de estos análisis con el marco GRADE permitió jerarquizar la evidencia y evitar sobre-interpretaciones frecuentes en campos emergentes como la fagoterapia. La degradación sistemática de la certeza por confusión, imprecisión y reporte selectivo refleja la fragilidad del cuerpo de evidencia actual, especialmente en desenlaces clínicos duros como mortalidad y erradicación microbiológica sostenida. Por el contrario, la consistencia del perfil de seguridad, reportada de manera similar en múltiples estudios, sustenta la calificación de certeza moderada para este desenlace y refuerza la viabilidad de avanzar hacia ensayos clínicos de mayor escala.

En conjunto, este ejercicio metodológico fortalece la interpretación de los resultados al proporcionar un marco transparente y reproducible para valorar la solidez de la evidencia, evitando extrapolaciones inadecuadas. Además, establece con claridad la agenda de investigación futura: generación de ensayos clínicos multicéntricos, con tamaños muestrales adecuados, control riguroso de factores de confusión y desenlaces clínicos claramente definidos y estandarizados. Esta aproximación es indispensable para que la fagoterapia pueda transitar desde el uso compasivo hacia un escenario de práctica clínica basada en evidencia sólida.

Entre las prioridades de investigación de tipo operativo que se derivan están: (1) realizar ensayos aleatorizados multicéntricos de fase II/III con poder suficiente para desenlaces duros (erradicación sostenida, mortalidad a 30/90 días), (2) estandarizar definiciones clínicas y microbiológicas para permitir comparaciones (p. ej. definición de “respuesta clínica”, tiempos de negativización), (3) incorporar análisis PK/PD específicos para fagos y monitoreo de anticuerpos neutralizantes, y (4) armonizar reportes de seguridad a largo plazo mediante registros prospectivos.

Es importante referir que la ausencia de un marco regulatorio armonizado para la terapia fágica en América Latina representa un obstáculo para su traslación clínica. Mientras la FDA permite su uso bajo protocolos IND o eIND y la EMA avanza hacia regulaciones adaptativas para bioterapéuticos personalizados, en Colombia el INVIMA aún no ha establecido lineamientos específicos, limitando el desarrollo de ensayos clínicos locales. La implementación de guías basadas en los estándares de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) y en las recomendaciones de la OMS (2023) es esencial para garantizar seguridad, calidad y reproducibilidad.

En el contexto colombiano, la investigación traslacional debe priorizar la formación de bancos fágicos caracterizados genómicamente y el desarrollo de marcos regulatorios adaptados que faciliten ensayos clínicos controlados y producción bajo BPM. Estas acciones son indispensables para convertir los resultados registrados en evidencia suficiente que respalde recomendaciones clínicas y regulatorias.

La implementación clínica de la fagoterapia no es solo un desafío científico, sino también regulatorio y bioético. Mientras que agencias como la FDA en Estados Unidos exigen una ruta de aprobación farmacéutica tradicional (IND), que implica altos costos y tiempos prolongados, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) permite enfoques más flexibles bajo el Artículo 37 de la Declaración de Helsinki o como preparaciones magistrales, un

modelo adoptado pragmáticamente en Bélgica. Para América Latina, y en particular para Colombia, seguir rígidamente el modelo de la FDA podría extinguir la innovación local. El reciente marco regulatorio de Uruguay, que trata la fagoterapia como un procedimiento médico personalizado bajo supervisión de comités de ética, ofrece una hoja de ruta mucho más viable. Este enfoque se alinea con las guías de la OMS sobre productos bioterapéuticos, que reconocen la necesidad de marcos adaptativos para terapias avanzadas.

Desde una perspectiva bioética, surgen cuestiones fundamentales. El uso compasivo, aunque necesario para pacientes sin alternativas, debe ser rigurosamente monitorizado para generar datos robustos, evitando que se convierta en una práctica generalizada sin evidencia sólida. El proceso de consentimiento informado debe ser excepcionalmente claro, explicando al paciente que recibirá un 'medicamento vivo' con capacidad de replicación y cuya farmacocinética no es del todo predecible. Además, las guías de agencias como INVIMA en Colombia deberán abordar la propiedad intelectual y el patentamiento de fagos, un área compleja que podría determinar si la fagoterapia se convierte en una herramienta de salud pública accesible o en un tratamiento de alto costo.

En este contexto global, Colombia posee una posición de oportunidad única. La confluencia de una necesidad clínica apremiante, evidenciada por la alta carga de BSA por SARM, con la existencia de grupos de investigación nacionales de alta calidad y una de las mayores biodiversidades del planeta, crea una combinación ideal para el desarrollo de la terapia fágica. El principal obstáculo es la ausencia de un puente regulatorio. La hoja de ruta propuesta en este artículo, representa un enfoque escalonado que comienza con la consolidación de la investigación y la creación de un Banco Nacional de Fagos, seguido por la adopción de un marco regulatorio pragmático para uso compasivo inspirado en modelos como el de Uruguay, que permitiría a Colombia construir capacidades de manera sostenible.

Es prioritario desarrollar estudios multicéntricos con criterios de buenas prácticas clínicas para establecer causalidad sólida en los resultados obtenidos. De otro lado, la implementación de centros de referencia y la eventual producción local bajo normas de buenas prácticas de manufactura, no solo ofrecería una solución soberana a un problema de salud pública nacional, sino que podría posicionar a Colombia como un líder regional en esta biotecnología de vanguardia. Desarrollar cócteles de fagos efectivos contra las

cepas de SARM que circulan en los hospitales colombianos no es solo una meta de investigación, sino una estrategia de salud pública con un potencial transformador.

El uso de fagos como bioterapéuticos plantea consideraciones éticas y regulatorias singulares. Desde el punto de vista bioético, deben garantizarse los principios de beneficencia y autonomía, particularmente en el uso compasivo. Regulaciones como la EMA/CHMP/ICH Q5D (2023) y las guías de la OMS sobre productos biológicos (2022) destacan la trazabilidad genómica, la ausencia de genes de virulencia y la validación de pureza.

En Colombia, el marco del INVIMA para bioterapéuticos puede adaptarse a la terapia fágica mediante mecanismos de uso compasivo y autorización temporal condicionada. A partir de la información analizada en esta revisión se hace una propuesta de ruta escalonada para posible implementación de la terapia fágica en Colombia (ver Anexo 11.1), no obstante, se requiere consolidar una agenda de investigación traslacional que unifique criterios regulatorios, éticos y productivos para su implementación en América Latina.

## 7. Conclusiones

Esta revisión, que tuvo como objetivo principal evaluar la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de la terapia fágica en bacteriemias por *S. aureus*, permite formular las siguientes conclusiones, estructuradas en función de los objetivos específicos planteados:

En respuesta al primer objetivo, se concluye que la evidencia preclínica *in vivo* es sólida y consistente. Los estudios en modelos animales, principalmente murinos, demuestran de manera contundente que la terapia fágica, tanto en monoterapia como en combinación, es eficaz para reducir significativamente la carga bacteriana en sangre y órganos diana, así como para aumentar drásticamente las tasas de supervivencia en escenarios de sepsis y bacteriemia letal por *S. aureus*, incluidas las cepas SARM.

En relación con el segundo objetivo, el análisis de los datos de eficacia clínica en humanos indica que la terapia fágica, utilizada predominantemente como tratamiento adyuvante, exhibe resultados clínicos favorables en los escenarios más complejos. La evidencia, que ha evolucionado desde reportes de caso hasta ensayos clínicos controlados como el estudio diSArm, demuestra altas tasas de éxito (superiores al 70% en series de casos) y un control microbiológico eficaz, logrando el aclaramiento de bacteriemias persistentes donde la terapia antibiótica convencional había fracasado. Aunque el impacto directo sobre la mortalidad requiere estudios a mayor escala, la resolución de infecciones graves sugiere un beneficio tangible.

Respecto al tercer objetivo, se determina que la terapia fágica posee un sólido perfil de seguridad. La administración intravenosa de preparaciones fágicas altamente purificadas es bien tolerada, con reportes de efectos adversos generalmente leves y transitorios, como fiebre, que son manejables y no comprometen la continuidad del tratamiento. La respuesta inmune del hospedero, aunque es un factor para considerar por la posible generación de anticuerpos neutralizantes, no ha demostrado ser un impedimento para el éxito clínico en la mayoría de los casos reportados hasta la fecha.

A partir del análisis de la evidencia presentada, se concluye que la terapia fágica administrada por vía intravenosa posee un perfil de seguridad favorable, un hallazgo concluyente respaldado tanto por evidencia preclínica como por ensayos clínicos iniciales en humanos. Además, se sugiere fuertemente que, como terapia adyuvante, los fagos pueden ser un factor determinante en la resolución de bacteriemias complicadas por *S.*

*aureus*, especialmente en escenarios de resistencia a antibióticos y presencia de biopelículas.

La afirmación de que la fagoterapia reduce la mortalidad o es superior al estándar de cuidado, permanece como una hipótesis emergente y requiere ser validada mediante ensayos clínicos de fase III a gran escala. El escenario terapéutico más evidente y de mayor potencial se perfila en las infecciones complicadas por SARM, donde la fagoterapia no actúa como un reemplazo, sino como un potente sinergista de la terapia antibiótica convencional.

Si bien la terapia fágica representa una estrategia terapéutica con fundamento biológico sólido y evidencia preclínica convincente frente a *S. aureus*, incluida su forma resistente a meticilina, la evidencia clínica aún es limitada y de baja calidad metodológica.

Finalmente, el impacto de esta investigación radica en la síntesis y el análisis crítico de evidencias actuales que consolidan a la terapia fágica no como un reemplazo, sino como un potente potenciador de la terapia antibiótica, especialmente en las bacteriemias complicadas causadas por SARM. Al contextualizar la temática para Colombia, se identifica en este trabajo una oportunidad estratégica para el país, aprovechar las capacidades científicas locales y la vasta biodiversidad para desarrollar soluciones a un problema de salud pública de alta morbimortalidad e impacto económico.

## 8. Recomendaciones

Este trabajo no solo cierra una pregunta de investigación, sino que abre nuevas perspectivas y retos futuros, que pueden formularse a través de los siguientes interrogantes, en las dimensiones clínica, biológica y normativa.

**Pregunta clínica:** ¿Cuál es el escenario terapéutico óptimo para la terapia fágica en la BSA? ¿Debería reservarse como terapia de rescate, o podría tener un rol como adyuvante de primera línea en pacientes de alto riesgo (ej., portadores de dispositivos protésicos, inmunosuprimidos)?

**Pregunta biológica:** más allá de la lisis bacteriana, ¿cuál es el verdadero impacto inmunomodulador de los fagos en una infección sistémica como la bacteriemia? ¿Podrían estos efectos ser aprovechados para atenuar la respuesta inflamatoria dañina de la sepsis?

**Pregunta regulatoria y de implementación:** ¿Cómo puede un sistema de salud como el colombiano balancear la necesidad de acceso rápido para pacientes sin opciones terapéuticas con el rigor científico y los costos asociados al desarrollo de una nueva plataforma biotecnológica?

Responder a estas preguntas será fundamental para que la promesa de la terapia fágica se convierta en una realidad tangible para los pacientes que luchan contra las infecciones más resistentes de nuestro tiempo.

Finalmente, a partir de la revisión de la literatura y el análisis de la evidencia sobre la terapia fágica para la bacteriemia por *S. aureus*, se identifican las siguientes recomendaciones para dar continuidad y profundidad a esta línea de investigación:

### 8.1 Recomendaciones metodológicas para futuras revisiones

Si bien la presente revisión narrativa con búsqueda sistemática cumple con el objetivo de sintetizar cualitativamente la evidencia, su principal limitación es la ausencia de un análisis estadístico formal. Por tanto, se recomienda:

Realizar un metaanálisis robusto: a medida que se publiquen más ensayos clínicos controlados con metodologías homogéneas, será crucial llevar a cabo un metaanálisis para cuantificar de manera precisa la magnitud del efecto de la terapia fágica. Este

análisis permitiría calcular estimadores de efecto consolidados (ej. Riesgo Relativo de cura clínica, diferencia de medias en el tiempo de aclaramiento de la bacteriemia), proporcionando así un nivel de evidencia superior que podría informar guías de práctica clínica.

Actualización sistemática continua: dado el rápido avance del campo, se sugiere establecer un protocolo de revisión sistemática "viva" (*living systematic review*) que se actualice periódicamente para incorporar los resultados de nuevos ensayos clínicos, garantizando que las conclusiones se mantengan al día con la última evidencia disponible.

## **8.2 Recomendaciones para la investigación clínica y traslacional**

El paso más crítico para la consolidación de la terapia fágica es fortalecer la evidencia clínica. Para ello, se recomienda:

Ejecución de ensayos clínicos de Fase 3: es imperativo el diseño y la financiación de ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos y a gran escala que confirmen los hallazgos de eficacia del ensayo diSArm. Estos estudios deben tener el poder estadístico suficiente para evaluar desenlaces duros como la mortalidad a 30 o 90 días y la prevención de diseminación sistemática.

Estandarización de protocolos: futuras investigaciones deben enfocarse en estandarizar los regímenes de tratamiento, definiendo dosis óptimas, duración de la terapia, vías de administración y criterios claros para la selección de pacientes, con el fin de generar datos comparables y reproducibles.

Desarrollo de herramientas de diagnóstico rápido: se debe investigar y validar plataformas de diagnóstico rápido (fagogramas) que permitan, en un tiempo clínicamente relevante, determinar la susceptibilidad de un aislado bacteriano a un panel de fagos, facilitando así la implementación de una terapia personalizada.

## **8.3 Recomendaciones para la Investigación Básica y Preclínica**

Ante los vacíos de conocimiento fundamentales sobre la biología de la terapia fágica *in vivo*. Se recomienda orientar los esfuerzos de investigación básica hacia:

Optimización de modelos PK/PD: desarrollar modelos matemáticos más sofisticados que incorporen variables como la auto-replicación fágica, el aclaramiento por el sistema inmune y la penetración en biopelículas, para predecir y optimizar la dosificación.

Investigación de las barreras biológicas: profundizar en el estudio de los mecanismos de inhibición de la actividad fágica en el plasma y otros fluidos corporales, y explorar estrategias para superarlos, como el uso de adyuvantes (ej. agentes fibrinolíticos) o la ingeniería de fagos con mayor resistencia.

Estudio del impacto inmunomodulador: investigar a nivel molecular cómo los fagos interactúan con la respuesta inmune innata y adaptativa durante una infección sistémica, para determinar si sus efectos inmunomoduladores pueden ser aprovechados terapéuticamente para atenuar la respuesta inflamatoria en la sepsis.

#### **8.4 Recomendaciones para la implementación en Colombia**

Para que la promesa de la terapia fágica se materialice en el contexto nacional, se recomienda:

Creación de una Red Nacional de Fagoterapia: fomentar la colaboración formal entre los grupos de investigación universitarios, hospitales y el Instituto Nacional de Salud para crear una red que unifique protocolos, comparta recursos y consolide un Banco Nacional de Fagos contra los patógenos de mayor relevancia epidemiológica en Colombia.

Diálogo con las agencias regulatorias: iniciar mesas de trabajo entre la academia y el INVIMA para diseñar un marco regulatorio pragmático para el uso compasivo de la terapia fágica, tomando como referencia los modelos exitosos de Bélgica y Uruguay.

### **9. Apropiación Social del Conocimiento y/o publicaciones**

La investigación desarrollada en este trabajo de grado ha trascendido el ámbito académico, materializándose en diversas actividades de apropiación social del conocimiento y producción científica que reflejan el compromiso con la difusión y el impacto de los hallazgos. Estas contribuciones incluyen:

**Participación en el 23º Congreso Internacional del CNB "Diagnósticos Actuales. Innovaciones Futuras. Una Perspectiva Global" (Bogotá, agosto de 2025):** Se participó activamente como tallerista en este evento de relevancia internacional, celebrado en la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. el taller teórico-práctico, titulado "Determinación de partículas virales en aguas residuales", codirigido con la tutora de este trabajo, permitió la transferencia de conocimientos y habilidades metodológicas a profesionales y estudiantes, fomentando la discusión sobre técnicas de vanguardia en la detección de fagos.

**Publicación de artículo científico sobre Tailocinas:** el conocimiento generado se extendió a la publicación del artículo "Las Tailocinas como Agentes Antimicrobianos: Características Estructurales, Actividad Antimicrobiana y Potencial Terapéutico" en la revista Hechos Microbiológicos (Álvarez López, H. S., Nagles Sánchez, A. K., & Rodríguez Panduro, M. H. (2025). Hechos Microbiológicos, 15(2). <https://doi.org/10.17533/udea.hm.v15n2a02>). Esta publicación contribuye a la literatura sobre alternativas antimicrobianas, un campo directamente relacionado con las implicaciones de la fagoterapia.

**Aceptación de publicación en la Revista Iatreia:** el artículo "Terapia fágica como una alternativa prometedora para el pie diabético e infecciones bacterianas multirresistentes. Una revisión de la literatura" ha sido aceptado para publicación en la prestigiosa Revista Iatreia de la Universidad de Antioquia. Este logro destaca la calidad y el impacto potencial de la investigación en un contexto clínico específico, abordando una problemática de salud pública relevante.

**Aceptación para publicación de libro por el Sello Editorial de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca (Convocatoria 2025):** aceptación para la publicación del libro titulado "La terapia fágica con especial énfasis en *S. aureus*. El potencial de los bacteriófagos en la era de la resistencia antimicrobiana". Este libro servirá como un recurso fundamental para la comunidad académica y científica, consolidando el conocimiento en el campo y proyectando la Universidad como un referente en esta área.

Estas actividades demuestran la transferencia efectiva del conocimiento derivado de este trabajo de grado, alcanzando diferentes audiencias y contribuyendo activamente a la discusión científica y a la formación de la comunidad académica y profesional.

## 10. Referencias bibliográficas

1. Piewngam P, Otto M. Staphylococcus aureus colonisation and strategies for decolonisation. *The Lancet Microbe* 2024 -03-19;5(6):e606.
2. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. Staphylococcus aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clin Microbiol Rev* 2015 -05-27;28(3):603.
3. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev* 2018 -09-12;31(4).
4. Cassat JE, Thomsen I. Staphylococcus aureus infections in children. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2022 -10-01;34(5):510.
5. Zhu Z, Hu Z, Li S, Fang R, Ono HK, Hu D. Molecular Characteristics and Pathogenicity of Staphylococcus aureus Exotoxins. *IJMS* 2023 -12-28;25(1).
6. Nandhini P, Kumar P, Mickymaray S, Alothaim AS, Somasundaram J, Rajan M. Recent Developments in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Treatment: A Review. *Antibiotics* 2022 -04-29;11(5).
7. Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of Staphylococcus aureus. *Virulence* 2021 Dec;12(1):547–569.
8. Howden BP, Giulieri SG, Wong Fok Lung T, Baines SL, Sharkey LK, Lee JYH, et al. Staphylococcus aureus host interactions and adaptation. *Nat Rev Microbiol* 2023 -06;21(6):380–395.
9. Monina Klevens R, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in the United States.
10. Staphylococcus S, Infections AI, Ranklin F, Owy DL. *The New England Journal of Medicine*.
11. Pires DP, Oliveira H, Melo LDR, Sillankorva S, Azeredo J. Bacteriophage-encoded depolymerases: their diversity and biotechnological applications. *Appl Microbiol Biotechnol* 2016 -01-15;100(5):2141.

12. Arciola CR, Campoccia D, Speziale P, Montanaro L, Costerton JW. Biofilm formation in Staphylococcus implant infections. A review of molecular mechanisms and implications for biofilm-resistant materials. *Biomaterials* 2012 -06-12;33(26):5967.
13. Otto M, Fischetti VA, Ferretti JJ, Portnoy DA, Braunstein M. Staphylococcal Biofilms. 2018 -08-16.
14. Wu X, Wang H, Xiong J, Yang G, Hu J, Zhu Q, et al. Staphylococcus aureus biofilm: Formulation, regulatory, and emerging natural products-derived therapeutics. *Biofilm* 2024 -01-01;7.
15. Peng Q, Tang X, Dong W, Sun N, Yuan W. A Review of Biofilm Formation of Staphylococcus aureus and Its Regulation Mechanism. *Antibiotics* 2022 -12-22;12(1).
16. Idrees M, Sawant S, Karodia N, Rahman A. Staphylococcus aureus Biofilm: Morphology, Genetics, Pathogenesis and Treatment Strategies. *IJERPH* 2021 -07-16;18(14).
17. Lister JL, Horswill AR. Staphylococcus aureus biofilms: recent developments in biofilm dispersal. *Front Cell Infect Microbiol* 2014 -12-23;4.
18. Cuny C, Layer-Nicolaou F, Werner G, Witte W. A look at staphylococci from the one health perspective. *International Journal of Medical Microbiology* 2024 -01-18;314.
19. Cieza MYR, Bonsaglia ECR, Rall VLM, Santos MVD, Silva NCC. Staphylococcal Enterotoxins: Description and Importance in Food. *Pathogens* 2024 -08-09;13(8).
20. Shalaby M, Reboud J, Forde T, Zadoks RN, Busin V. Distribution and prevalence of enterotoxigenic Staphylococcus aureus and staphylococcal enterotoxins in raw ruminants' milk: A systematic review. *Food Microbiology* 2023 -10-18;118.
21. Grispoldi L, Karama M, Armani A, Hadjicharalambous C, Cenci-Goga BT. Staphylococcus aureus enterotoxin in food of animal origin and staphylococcal food poisoning risk assessment from farm to table. *Italian Journal of Animal Science* 2021 -04-14;20(1):677.
22. Fisher EL, Otto M, Cheung GYC. Basis of Virulence in Enterotoxin-Mediated Staphylococcal Food Poisoning. *Front Microbiol* 2018 -03-13;9.

23. Mlynarczyk-Bonikowska B, Kowalewski C, Krolak-Ulinska A, Marusza W. Molecular Mechanisms of Drug Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Int J Mol Sci* 2022 -07-22;23(15):8088.
24. McMullan BJ, Bowen A, Blyth CC, Van Hal S, Korman TM, Buttery J, et al. Epidemiology and Mortality of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Australian and New Zealand Children. *JAMA Pediatr* 2016 -08-15;170(10).
25. Lee AS, Huttner BD, Catho G, Harbarth S. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Update on Prevention and Control in Acute Care Settings. *Infectious Disease Clinics of North America* 2021 -12;35(4):931.
26. Bai AD, Lo CKL, Komorowski AS, Suresh M, Guo K, Garg A, et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia mortality: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* 2022 -03-23;28(8):1076.
27. Liu K, Wang C, Zhou X, Guo X, Yang Y, Liu W, et al. Bacteriophage therapy for drug-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Front Cell Infect Microbiol* 2024 -01-31;14.
28. Ikuta KS, Swetschinski LR, Robles Aguilar G, Sharara F, Mestrovic T, Gray AP, et al. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 2022 -11-21;400(10369):2221.
29. Hindy J, Quintero-Martinez JA, Lahr BD, Desimone DC, Baddour LM. *Staphylococcus aureus* bacteraemia and mortality: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, from 2006 to 2020. *Infectious Diseases* 2023 -06-23;55(1):1.
30. Kaasch AJ, López-Cortés LE, Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Navarro D, Fätkenheuer G, et al. Efficacy and safety of an early oral switch in low-risk *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (SABATO): an international, open-label, parallel-group, randomised, controlled, non-inferiority trial.
31. Tong SYC, Mora J, Bowen AC, Cheng MP, Daneman N, Goodman AL, et al. The *Staphylococcus aureus* Network Adaptive Platform Trial Protocol: New Tools for an Old Foe. *Clinical Infectious Diseases* 2022 -06-19;75(11):2027.

32. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. Clin Microbiol Rev 2015 -07;28(3):603–661.
33. Tong SYC, Fowler VG, Skalla L, Holland TL. Management of Staphylococcus aureus Bacteremia. JAMA 2025 -04-07.
34. Kwiecinski JM, Horswill AR. Staphylococcus aureus bloodstream infections: pathogenesis and regulatory mechanisms. Current Opinion in Microbiology 2021 -03-12;53:51.
35. Kouijzer IJE, Fowler VG, Ten Oever J. Redefining Staphylococcus aureus bacteremia: A structured approach guiding diagnostic and therapeutic management. Journal of Infection 2024 -05-20;86(1):9.
36. McMullan BJ, Campbell AJ, Blyth CC, Mcneil JC, Montgomery CP, Tong SYC, et al. Clinical Management of Staphylococcus aureus Bacteremia in Neonates, Children, and Adolescents. Pediatrics 2020 -08-05;146(3).
37. Holland TL, Arnold C, Fowler VG. Clinical Management of Staphylococcus aureus Bacteremia. JAMA 2015 -04-01;312(13).
38. Kern WV, Rieg S. Burden of bacterial bloodstream infection—a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens. Clinical Microbiology and Infection 2019 -11-09;26(2):151.
39. Turner PE, Azeredo J, Buurman ET, Green S, Haaber JK, Haggstrom D, et al. Addressing the Research and Development Gaps in Modern Phage Therapy. PHAGE 2024 -03-01;5(1):30.
40. Chowers M, Carmeli Y, Shitrit P, Elhayany A, Geffen K. Cost Analysis of an Intervention to Prevent Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) Transmission. PLoS ONE 2015 -09-25;10(9).
41. López-Cortés LE, Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J. Therapy of Staphylococcus aureus bacteremia: Evidences and challenges. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2020 -03-11;38(10):489.

42. McGuinness WA, Malachowa N, Deleo FR. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*.

43. Davis JS, Sud A, O'Sullivan MVN, Robinson JO, Ferguson PE, Foo H, et al. Combination of Vancomycin and  $\beta$ -Lactam Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2015 -09-08;62(2):173.

44. McGuinness WA, Malachowa N, Deleo FR. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*.

45. Liu W, Chen E, Yang L, Peng C, Wang Q, Xu Z, et al. Emerging resistance mechanisms for 4 types of common anti-MRSA antibiotics in *Staphylococcus aureus*: A comprehensive review. *Microbial Pathogenesis* 2021 -04-27;156.

46. McGuinness WA, Malachowa N, DeLeo FR. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Yale J Biol Med* 2017 Jun 23;90(2):269–281.

47. Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. Phage Therapy in the Postantibiotic Era. 2019 -01-16.

48. McMullan BJ, Campbell AJ, Blyth CC, Mcneil JC, Montgomery CP, Tong SYC, et al. Clinical Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Neonates, Children, and Adolescents. *Pediatrics* 2020 -08-05;146(3).

49. Kuehl R, Morata L, Boeing C, Subirana I, Seifert H, Rieg S, et al. Defining persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia: secondary analysis of a prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 2020 -08-04;20(12):1409.

50. Joost I, Kaasch A, Pausch C, Peyerl-Hoffmann G, Schneider C, Voll RE, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with rheumatoid arthritis – Data from the prospective INSTINCT cohort. *Journal of Infection* 2017 -06;74(6):575.

51. Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, De With K, Theilacker C, Wagner D, Hübner J, et al. Mortality of *S. aureus* bacteremia and infectious diseases specialist consultation – A study of 521 patients in Germany. *Journal of Infection* 2009 -08-03;59(4):232.

52. Nejtek T, Müller M, Moravec M, Průcha M, Zazula R. Bacteremia in Patients with Sepsis in the ICU: Does It Make a Difference? *Microorganisms* 2023 -09-20;11(9).

53. Edgeworth JD, Kirby A, Thwaites GE, Rossyni G, Krania-Klotsas E, Tilley R, Török E, et al. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia.
54. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management Considerations in Infective Endocarditis. *JAMA* 2018 -07-03;320(1).
55. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis.
56. De Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A, et al. Complicated pneumonia in children.
57. Daneman N, Rishu AH, Pinto RL, Arabi YM, Cook DJ, Hall R, et al. Bacteremia Antibiotic Length Actually Needed for Clinical Effectiveness (BALANCE) randomised clinical trial: study protocol. *BMJ Open* 2020 -05;10(5).
58. Lisowska-Łysiak K, Lauterbach R, Międzobrodzki J, Kosecka-Strojek M. Epidemiology and Pathogenesis of *Staphylococcus* Bloodstream Infections in Humans: a Review. *Polish Journal of Microbiology* 2021 -03-01;70(1):13.
59. Edgeworth JD, Kirby A, Thwaites GE, Rossyni G, Krania-Klotsas E, Tilley R, Török E, et al. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia.
60. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health Care-Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections.
61. Liu G, Yu D, Fan M, Zhang X, Jin Z, Tang C, et al. Antimicrobial resistance crisis: could artificial intelligence be the solution? *Military Med Res* 2024 -01-23;11(1).
62. Horino T, Hori S. Metastatic infection during *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2020 -02;26(2):162.
63. Cao Y, Guimaraes AO, Peck MC, Mayba O, Ruffin F, Hong K, et al. Risk stratification biomarkers for *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin & Trans Imm* 2020 -01;9(2).

64. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol* 2020 -04-01;17(4):203.
65. Tabah A, Laupland KB. Update on *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Current Opinion in Critical Care* 2022 -08-04;28(5):495.
66. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis.
67. Allel K, Stone J, Undurraga EA, Day L, Moore CE, Lin L, et al. The impact of inpatient bloodstream infections caused by antibiotic-resistant bacteria in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2023 -06-22;20(6).
68. Urriago-Osorio GA, Lozada-Ramos H, Daza-Arana JE, Ruiz-Jiménez PA, Rivas-Tafurt GP, Bonilla-Bonilla DM. Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes Between MRSA and MSSA Infections Among Patients in Intensive Care Units. *Microorganisms* 2025 -06-29;13(7).
69. Allel K, Stone J, Undurraga EA, Day L, Moore CE, Lin L, et al. The impact of inpatient bloodstream infections caused by antibiotic-resistant bacteria in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2023 -06-22;20(6).
70. Minter DJ, Appa A, Chambers HF, Doernberg SB. Contemporary Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia—Controversies in Clinical Practice. *Clinical Infectious Diseases* 2023 -11-10;77(11):e57.
71. Kalil AC, Holubar M, Deresinski S, Chambers HF. Is Daptomycin plus Ceftaroline Associated with Better Clinical Outcomes than Standard of Care Monotherapy for *Staphylococcus aureus* Bacteremia? .
72. Grillo S, Puig-Asensio M, Schweizer ML, Cuervo G, Oriol I, Pujol M, et al. The Effectiveness of Combination Therapy for Treating Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Systematic Literature Review and a Meta-Analysis. *Microorganisms* 2022 -04-20;10(5).

73.Holland TL, Cosgrove SE, Doernberg SB, Jenkins TC, Turner NA, Boucher HW, et al. Ceftobiprole for Treatment of Complicated Staphylococcus aureus Bacteremia. *N Engl J Med* 2023 -10-12;389(15):1390.

74.Seaton RA, Menichetti F, Dalekos G, Beiras-Fernandez A, Nacinovich F, Pathan R, et al. Evaluation of Effectiveness and Safety of High-Dose Daptomycin: Results from Patients Included in the European Cubicin® Outcomes Registry and Experience. *Adv Ther* 2015 -11-26;32(12):1192.

75.Rubinstein E, Keynan Y. Vancomycin Revisited “60 Years Later. *Front Public Health* 2014 -10-31;2.

76.Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2020 -03-19;77(11):835.

77.Tran TT, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of drug resistance: daptomycin resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2016 -07-29;1354(1):32.

78.Humphries RM, Pollett S, Sakoulas G. A Current Perspective on Daptomycin for the Clinical Microbiologist. *Clin Microbiol Rev* 2013 -10;26(4):759.

79.Van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of Mortality in Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clin Microbiol Rev* 2012 -04;25(2):362.

80.Wong D, Wong T, Romney M, Leung V. Comparative effectiveness of  $\beta$ -lactam versus vancomycin empiric therapy in patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus (MSSA) bacteremia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016 -04-26;15(1).

81.Orjuela Camargo AM, Caviedes Pérez G. Patrones de administración de vancomicina en pacientes críticamente enfermos. *Rev Médica Risaralda* 2021 -11-24;27(2).

82.Baddour LM, Esquer Garrigos Z, Rizwan Sohail M, Havers-Borgersen E, Krahn AD, Chu VH, et al. Update on Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections and

Their Prevention, Diagnosis, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2024 -01-09;149(2).

83. Tuchscher L, Löffler B. *Staphylococcus aureus* dynamically adapts global regulators and virulence factor expression in the course from acute to chronic infection. *Curr Genet* 2015 -06-30;62(1):15.

84. Pipitò L, Bono E, Mazzola CV, Rubino R, Anastasia A, Distefano SA, et al. Outcome of Bloodstream Infections Caused by Antibiotic-Resistant Bacteria: A 7-Year Retrospective Study at the University Hospital of Palermo, Italy. *Antibiotics* 2025 -05-01;14(5).

85. Alonso-Menchén D, Muñoz P, Sánchez-Carrillo C, Pérez-Latorre L, Bouza E. Unresolved issues in the epidemiology and diagnosis of bacteremia: an opinion paper. *Rev Esp Quimioter* 2022 -07-28.

86. Liang G, Bushman FD. The human virome: assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol* 2021 -03-30;19(8):514.

87. Valencia-Toxqui G, Ramsey J. How to introduce a new bacteriophage on the block: a short guide to phage classification. *J Virol* 2024 -09-12;98(10).

88. Koonin EV, Dolja VV, Krupovic M. The healthy human virome: from virus–host symbiosis to disease. *Current Opinion in Virology* 2021 -02-27;47:86.

89. Egido JE, Costa AR, Aparicio-Maldonado C, Haas P, Brouns SJJ. Mechanisms and clinical importance of bacteriophage resistance. *FEMS Microbiology Reviews* 2021 -09-24;46(1).

90. Moraru C, Nayfach S, Zhu Y, Shang J, Peng C, Sun Y. Phage family classification under Caudoviricetes: A review of current tools using the latest ICTV classification framework.

91. Kortright KE, Chan BK, Koff JL, Turner PE. Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria. *Cell Host & Microbe* 2019 -02;25(2):219.

92. Strathdee SA, Hatfull GF, Mutalik VK, Schooley RT. Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell* 2024 -01-05;186(1):17.

93. Latino L, Midoux C, Hauck Y, Vergnaud G, Pourcel C. Pseudolysogeny and sequential mutations build multiresistance to virulent bacteriophages in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology* 2016 -05-01;162(5):748.
94. Plumet L, Ahmad-Mansour N, Dunyach-Remy C, Kissa K, Sotto A, Lavigne J, et al. Bacteriophage Therapy for *Staphylococcus Aureus* Infections: A Review of Animal Models, Treatments, and Clinical Trials. *Front Cell Infect Microbiol* 2022 -06-17;12.
95. Pirnay J, Djebara S, Steurs G, Griselain J, Cochez C, De Soir S, et al. Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: a multicentre, multinational, retrospective observational study. *Nat Microbiol* 2024 -06-04;9(6):1434.
96. Diallo K, Dublanchet A. A Century of Clinical Use of Phages: A Literature Review. *Antibiotics* 2023 -04-13;12(4).
97. Durbas I, Machnik G. Phage therapy: An old concept with new perspectives. *J Appl Pharm Sci* 2022 -05-05.
98. Pedersen EC, Lerche CJ, Schwartz FA, Ciofu O, Azeredo J, Thomsen K, et al. Bacteriophage therapy and infective endocarditis – is it realistic? *APMIS* 2024 -07-15;132(10):675.
99. Aranaga C, Pantoja LD, Martínez EA, Falco A. Phage Therapy in the Era of Multidrug Resistance in Bacteria: A Systematic Review. *IJMS* 2022 -04-21;23(9).
100. Abedon ST. Use of phage therapy to treat long-standing, persistent, or chronic bacterial infections. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2019 -05;145:18.
101. Dąbrowska K, Abedon ST. Pharmacologically Aware Phage Therapy: Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Obstacles to Phage Antibacterial Action in Animal and Human Bodies. 2019 -10-30.
102. Danis-Włodarczyk K, Dąbrowska K, Abedon ST. Phage Therapy: The Pharmacology of Antibacterial Viruses. *Current Issues in Molecular Biology* 2021:81.
103. Abedon ST, Danis-Włodarczyk KM, Alves DR. Phage Therapy in the 21st Century: Is There Modern, Clinical Evidence of Phage-Mediated Efficacy? *Pharmaceuticals* 2021 -11-13;14(11).

104.Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, Hernandez-Morales A, Lancaster J, Lessor L, et al. Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2017 -10;61(10).

105.Loc-Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage* 2011 -03;1(2):111.

106.Jault P, Leclerc T, Jennes S, Pirnay JP, Que Y, Resch G, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2018 -10-03;19(1):35.

107.Chan BK, Abedon ST, Loc-Carrillo C. Phage Cocktails and the Future of Phage Therapy. *Future Microbiol* 2013 -05-23;8(6):769.

108.Save J, Que Y, Entenza JM, Kolenda C, Laurent F, Resch G. Bacteriophages Combined With Subtherapeutic Doses of Flucloxacillin Act Synergistically Against *Staphylococcus aureus* Experimental Infective Endocarditis. *JAMA* 2025 -09-13;11(3).

109.Kifelew LG, Warner MS, Morales S, Thomas N, Gordon DL, Mitchell JG, et al. Efficacy of Lytic Phage Cocktails on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in Mixed-Species Planktonic Cultures and Biofilms. *Viruses* 2020 -05-18;12(5).

110.Norambuena R, Rojas-Martínez V, Tobar-Calfucoy E, Aguilera M, Sabag A, Zamudio MS, et al. Development of a bacteriophage cocktail with high specificity against high-risk avian pathogenic *Escherichia coli*. *Poultry Science* 2025 -03-18;104(6).

111.Jones JD, Trippett C, Suleman M, Clokie MRJ, Clark JR. The Future of Clinical Phage Therapy in the United Kingdom. *Viruses* 2023 -03-10;15(3).

112.Pirnay J, Verbeken G. Magistral Phage Preparations: Is This the Model for Everyone? *Clinical Infectious Diseases* 2023 -11-01;77(Supplement\_5):S360.

113.Kifelew LG, Warner MS, Morales S, Vaughan L, Woodman R, Fitridge R, et al. Efficacy of phage cocktail AB-SA01 therapy in diabetic mouse wound infections caused by multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *BMC Microbiol* 2020 -07-09;20(1).

114. Malik S, Nehra K, Rana JS. Bacteriophage cocktail and phage antibiotic synergism as promising alternatives to conventional antibiotics for the control of multi-drug-resistant uropathogenic *Escherichia coli*. *Virus Research* 2021 -06-25;302.
115. Gorski A, Hazan RN, Pirnay J. Phage Therapy in the Year 2035. *Front Microbiol* 2020 -06-03;11.
116. Shkoporov AN, Hill C. Bacteriophages of the Human Gut: The “Known Unknown” of the Microbiome. *Cell Host & Microbe* 2019 -02;25(2):195.
117. Dufour N, Delattre R, Ricard J, Debarbieux L. The Lysis of Pathogenic *Escherichia coli* by Bacteriophages Releases Less Endotoxin Than by  $\beta$ -Lactams. *Clinical Infectious Diseases* 2017 -03-01;64(11):1582.
118. 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. *American Journal of Transplantation* 2020 -09-01;19(9):2631.
119. Pattnaik A, Pati S, Samal SK. Bacteriophage as a potential biotherapeutics to combat present-day crisis of multi-drug resistant pathogens. *Heliyon* 2024 -09-05;10(18).
120. Strathdee SA, Hatfull GF, Mutalik VK, Schooley RT. Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell* 2023 -01;186(1):17.
121. Bajiya N, Dhall A, Aggarwal S, Raghava GPS. Advances in the field of phage-based therapy with special emphasis on computational resources. *Briefings in Bioinformatics* 2022 -12-28;24(1).
122. Żaczek M, Łusiak-Szelachowska M, Jończyk-Matysiak E, Weber-Dąbrowska B, Międzybrodzki R, Owczarek B, et al. Antibody Production in Response to Staphylococcal MS-1 Phage Cocktail in Patients Undergoing Phage Therapy. *Front Microbiol* 2016 -10-24;7.
123. Dudek A, Bursy M, Szkudlarek W, Linkiewicz J, Starosta P, Fabiszewski Z, et al. Bacteriophage Therapy in Selected Disease Entities: A Review of the Literature. *Cureus* 2025 -09-16.

- 124.Nang SC, Lin Y, Petrovic Fabijan A, Chang RYK, Rao GG, Iredell J, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of phage therapy: a major hurdle to clinical translation. *Clinical Microbiology and Infection* 2023 -02-02;29(6):702.
- 125.Łusiak-Szelachowska M, Weber-Dąbrowska B, Żaczek M, Międzybrodzki R, Górski A. The Appearance of Antiphage Antibodies in Sera of Patients Treated with Phages. *Antibiotics* 2025 -01-14;14(1).
- 126.Górski A, Borysowski J, Międzybrodzki R. Phage Therapy: Towards a Successful Clinical Trial. *Antibiotics* 2020 -11-19;9(11).
- 127.Van Belleghem JD, Dąbrowska K, Vanechoutte M, Barr JJ, Bollyky PL. Interactions between Bacteriophage, Bacteria, and the Mammalian Immune System. *Viruses* 2018 -12-25;11(1).
- 128.Popescu M, Van Belleghem JD, Khosravi A, Bollyky PL. Bacteriophages and the Immune System. 2021 -05-20.
- 129.Podlacha M, Grabowski Ł, Kosznik-Kawśnicka K, Zdrojewska K, Stasiłojć M, Węgrzyn G, et al. Interactions of Bacteriophages with Animal and Human Organisms—Safety Issues in the Light of Phage Therapy. *IJMS* 2021 -08-19;22(16).
- 130.Międzybrodzki R, Kasprzak H, Letkiewicz S, Rogóż P, Żaczek M, Thomas J, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Obstacles for Phage Therapy From the Perspective of Clinical Practice. *Clinical Infectious Diseases* 2023 -11-01;77(Supplement\_5):S395.
- 131.Briot T, Kolenda C, Ferry T, Medina M, Laurent F, Leboucher G, et al. Paving the way for phage therapy using novel drug delivery approaches. *Journal of Controlled Release* 2022 -05-19;347:414.
- 132.Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *WJGPT* 2017 -08-06;8(3).
- 133.Niazi SK. Bacteriophage Therapy: Discovery, Development, and FDA Approval Pathways. *Pharmaceuticals* 2025 -07-26;18(8).

134. Gutiérrez D, Rodríguez-Rubio L, Martínez B, Rodríguez A, García P. Bacteriophages as Weapons Against Bacterial Biofilms in the Food Industry. *Front Microbiol* 2016 -06-08;7.
135. Weber-Dąbrowska B, Jończyk-Matysiak E, Żaczek M, Łobocka M, Łusiak-Szelachowska M, Górski A. Bacteriophage Procurement for Therapeutic Purposes. *Front Microbiol* 2016 -08-12;7.
136. Korn AM, Hillhouse AE, Sun L, Gill JJ. Comparative Genomics of Three Novel Jumbo Bacteriophages Infecting *Staphylococcus aureus*. *J Virol* 2021 -09-09;95(19).
137. Petrovic Fabijan A, Lin RCY, Ho J, Maddocks S, Ben Zakour NL, Iredell JR, et al. Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection. *Nat Microbiol* 2020 -02-17;5(3):465.
138. Liu D, Van Belleghem JD, De Vries CR, Burgener E, Chen Q, Manasherob R, et al. The Safety and Toxicity of Phage Therapy: A Review of Animal and Clinical Studies. *Viruses* 2021 -06-29;13(7).
139. Krukiewicz K, Kazek-Kęsik A, Brzychczy-Włoch M, Łos MJ, Ateba CN, Mehrbod P, et al. Recent Advances in the Control of Clinically Important Biofilms. *IJMS* 2022 -08-23;23(17).
140. Joo H, Wu SM, Soni I, Wang-Crocker C, Matern T, Beck JP, et al. Phage and Antibiotic Combinations Reduce *Staphylococcus aureus* in Static and Dynamic Biofilms Grown on an Implant Material. *Viruses* 2023 -02-07;15(2).
141. Pelfrene E, Willebrand E, Cavaleiro Sanches A, Sebris Z, Cavaleri M. Bacteriophage therapy: a regulatory perspective. *J Antimicrob Chemother* 2016 -04-10;71(8):2071.
142. Łusiak-Szelachowska M, Międzybrodzki R, Drulis-Kawa Z, Cater K, Knežević P, Winogradow C, et al. Bacteriophages and antibiotic interactions in clinical practice: what we have learned so far. *J Biomed Sci* 2022 -03-30;29(1).
143. Brix A, Cafora M, Aureli M, Pistocchi A. Animal Models to Translate Phage Therapy to Human Medicine. *IJMS* 2020 -05-25;21(10).

- 144.Plumet L, Costechareyre D, Lavigne J, Kissa K, Molle V. Zebrafish as an effective model for evaluating phage therapy in bacterial infections: a promising strategy against human pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2024 -09-09;68(10).
- 145.Melo LDR, Oliveira H, Pires DP, Dabrowska K, Azeredo J. Phage therapy efficacy: a review of the last 10 years of preclinical studies. *Critical Reviews in Microbiology* 2020 -02-24;46(1):78.
- 146.Teng F, Xiong X, Zhang S, Li G, Wang R, Zhang L, et al. Efficacy Assessment of Phage Therapy in Treating Staphylococcus aureus-Induced Mastitis in Mice. *Viruses* 2024 -02-20;14(3).
- 147.Gómez-Ochoa SA, Pitton M, Valente LG, Sosa Vesga CD, Largo J, Quiroga-Centeno AC, et al. Efficacy of phage therapy in preclinical models of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe* 2022 -12-03;3(12):e956.
- 148.Sithu Shein AM, Hongsing P, Khatib A, Phattharapornjaroen P, Miyanaga K, Cui L, et al. Phage therapy could be key to conquering persistent bacterial lung infections in children. *npj Antimicrob Resist* 2024 -10-10;2(1).
- 149.Nale JY, Clokie MR. Preclinical data and safety assessment of phage therapy in humans. *Current Opinion in Biotechnology* 2021 -04;68:310.
- 150.Ochieng&#39; Odu JM, Onko N, Maloba F, Nyachieo A, Ochieng&#39; Oduor JM. *African Journal of Laboratory Medicine*. 2016.
- 151.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 -06-21;13(6).
- 152.Eiselt VA, Bereswill S, Heimesaat MM. Phage therapy in prosthetic joint infections caused by Staphylococcus aureus – A literature review. *EuJMI* 2024 -03-04;14(2):75.
- 153.Abedi AO, Abedi AA, Ferry T, Citak M. Current Applications and the Future of Phage Therapy for Periprosthetic Joint Infections. *Antibiotics* 2025 -06-06;14(6).

154. Capparelli R, Parlato M, Borriello G, Salvatore P, Iannelli D. Experimental Phage Therapy against *Staphylococcus aureus* in Mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 -05-21;51(8):2765.
155. Klopfenstein N, Cassat JE, Monteith A, Miller A, Drury S, Skaar E, et al. Murine Models for Staphylococcal Infection. *Current Protocols* 2022 -03-01;1(3).
156. Bastien S, Meyers S, Salgado-Pabón W, Giulieri SG, Rasigade J, Liesenborghs L, et al. All *Staphylococcus aureus* bacteraemia-inducing strains can cause infective endocarditis: Results of GWAS and experimental animal studies. *Journal of Infection* 2023 -01-02;86(2):123.
157. Trübe P, Hertlein T, Mrochen DM, Schulz D, Jorde I, Krause B, et al. Bringing together what belongs together: Optimizing murine infection models by using mouse-adapted *Staphylococcus aureus* strains. *International Journal of Medical Microbiology* 2019 -01;309(1):26.
158. Onsea J, Post V, Buchholz T, Schwegler H, Zeiter, Wagemans J, et al. Bacteriophage Therapy for the Prevention and Treatment of Fracture-Related Infection Caused by *Staphylococcus aureus*: a Preclinical Study. 2021 -12-15.
159. Lehman SM, Mearns G, Rankin D, Cole RA, Smrekar F, Branston SD, et al. Design and Preclinical Development of a Phage Product for the Treatment of Antibiotic-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *Viruses* 2019 -01-21;11(1).
160. Schmalstig AA, Freidy S, Hanafin PO, Braunstein M, Rao GG. Reapproaching Old Treatments: Considerations for PK/PD Studies on Phage Therapy for Bacterial Respiratory Infections. *Clin Pharma and Therapeutics* 2021 -03-25;109(6):1443.
161. Anomaly J. The Future of Phage: Ethical Challenges of Using Phage Therapy to Treat Bacterial Infections. *Public Health Ethics* 2020 -02-20;13(1):82.
162. Hitchcock NM, Devequi Gomes Nunes D, Shiach J, Valeria Saraiva Hodel K, Dantas Viana Barbosa J, Alencar Pereira Rodrigues L, et al. Current Clinical Landscape and Global Potential of Bacteriophage Therapy. *Viruses* 2023 -04-21;15(4).

163. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)&nbsp; Study Evaluating Safety, Tolerability, and Efficacy of Intravenous AP-SA02 in Subjects With *S. aureus* Bacteremia (diSArm).

164. Marchi J, Zborowsky S, Debarbieux L, Weitz JS. The dynamic interplay of bacteriophage, bacteria and the mammalian host during phage therapy.

165. Palma M, Qi B. Advancing Phage Therapy: A Comprehensive Review of the Safety, Efficacy, and Future Prospects for the Targeted Treatment of Bacterial Infections. *Infectious Disease Reports* 2024 -11-28;16(6):1127.

166. Roach DR, Leung CY, Henry M, Morello E, Singh D, Di Santo JP, et al. Synergy between the host immune system and bacteriophage is essential for successful phage therapy against an acute respiratory pathogen Authors.

167. Rodriguez-Gonzalez RA, Leung CY, Chan BK, Turner PE, Weitz JS. Quantitative Models of Phage-Antibiotic Combination Therapy. *mSystems* 2020 -02-11;5(1).

168. Styles KM, Brown AT, Sagona AP. A Review of Using Mathematical Modeling to Improve Our Understanding of Bacteriophage, Bacteria, and Eukaryotic Interactions. *Front Microbiol* 2021 -09-21;12.

169. Pires DP, Melo L, Vilas Boas D, Sillankorva S, Azeredo J. Phage therapy as an alternative or complementary strategy to prevent and control biofilm-related infections. *Current Opinion in Microbiology* 2017 -10;39:48.

170. Pirnay J, Blasdel BG, Bretaudeau L, Buckling A, Chanishvili N, Clark JR, et al. Quality and Safety Requirements for Sustainable Phage Therapy Products. *Pharm Res* 2015 -01-14;32(7):2173.

171. Uyttendaele S, Chen B, Onsea J, Ruythooren F, Debaveye Y, Devolder D, et al. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases* 2022 -03-03;22(8):e208.

172. Yilmaz C, Colak M, Yilmaz BC, Ersoz G, Kutateladze M, Gozlugol M. Bacteriophage Therapy in Implant-Related Infections. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 2013 -01;95(2):117.

173. Paranos P, Vourli S, Pournaras S, Meletiadi J. In Vitro Interactions Between Bacteriophages and Antibacterial Agents of Various Classes Against Multidrug-Resistant Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates. *Pharmaceuticals* 2025 -02-27;18(3).

174. Suh GA, Lodise TP, Tamma PD, Knisely JM, Alexander J, Aslam S, et al. Considerations for the Use of Phage Therapy in Clinical Practice. *Antimicrob Agents Chemother* 2022 Mar 15;66(3):e0207121.

175. Mutti M, Corsini L. Robust Approaches for the Production of Active Ingredient and Drug Product for Human Phage Therapy. *Front Microbiol* 2019 -10-08;10.

176. Bretaudeau L, Tremblais K, Aubrit F, Meichenin M, Arnaud I. Good Manufacturing Practice (GMP) Compliance for Phage Therapy Medicinal Products. *Front Microbiol* 2020 -06-04;11.

177. Grigson SR, Giles SK, Edwards RA, Papudeshi B. Knowing and Naming: Phage Annotation and Nomenclature for Phage Therapy. *Clin Infect Dis* 2023 Nov 2;77(Suppl 5):S352–S359.

178. Oechslin F. Resistance Development to Bacteriophages Occurring during Bacteriophage Therapy. *Viruses* 2018 -06-30;10(7).

179. Fauconnier A. Phage Therapy Regulation: From Night to Dawn. *Viruses* 2019 -04-17;11(4).

180. Pelfrene E, Willebrand E, Cavaleiro Sanches A, Sebris Z, Cavaleri M. Bacteriophage therapy: a regulatory perspective. *J Antimicrob Chemother* 2016 -04-10;71(8):2071.

181. Holguín AV, Rangel G, Clavijo V, Prada C, Mantilla M, Gomez MC, et al. Phage  $\Phi$ Pan70, a Putative Temperate Phage, Controls *Pseudomonas aeruginosa* in Planktonic, Biofilm and Burn Mouse Model Assays. *Viruses* 2015 -08-12;7(8):4602.

182. Clavijo V, Baquero D, Hernandez S, Farfan JC, Arias J, Arévalo A, et al. Phage cocktail SalmoFREE® reduces *Salmonella* on a commercial broiler farm. *Poultry Science* 2019 -10;98(10):5054.

183.Clavijo V, Morales T, Vives-Flores MJ, Reyes Muñoz A. The gut microbiota of chickens in a commercial farm treated with a Salmonella phage cocktail. *Sci Rep* 2022 -01-19;12(1).

184.Rangel-Pineros G, Sicheritz-Pontén T, Clokie MRJ. inPhocus: “Virus Amigos?” The Journey of the Development of Phage-Based Biocontrol in the Latin American Poultry and Aquaculture Industries. *PHAGE* 2021 -03-01;2(1):3.

185.Verbeken G, Pirnay J, Lavigne R, Jennes S, De Vos D, Casteels M, et al. Call for a Dedicated European Legal Framework for Bacteriophage Therapy. *Arch Immunol Ther Exp* 2014 -02-06;62(2):117.

## **11. Anexos**

### **11.1 Anexo 1 Propuesta de ruta escalonada para posible implementación de la terapia fágica en Colombia**

Teniendo en cuenta la experiencia internacional y las capacidades nacionales, se propone una hoja de ruta pragmática y escalonada para la implementación de la terapia fágica en Colombia, distribuida en fases, así:

#### **Fase 1 Consolidación de la investigación y la creación de un Banco Nacional de Fagos**

Fomentar la colaboración entre los grupos de investigación existentes a través de una red nacional.

Establecer un Banco Nacional de Fagos de Referencia, financiado con fondos públicos, que se encargue de aislar, caracterizar y almacenar fagos contra los patógenos de mayor relevancia epidemiológica en Colombia, operando bajo estándares de calidad pre-GMP.

#### **Fase 2 Establecimiento de un marco regulatorio inicial para uso compasivo**

Tomando como modelo la Ordenanza de Uruguay y el enfoque de Preparación Magistral de Bélgica, el Ministerio de Salud de Colombia y el INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) podrían desarrollar una resolución que regule la terapia fágica como un procedimiento médico personalizado para pacientes con infecciones resistentes y sin otras opciones terapéuticas. Este marco requeriría:

Aprobación de un comité de ética e investigación centralizado, la prescripción por un médico especialista y la preparación del cóctel en farmacias hospitalarias habilitadas, utilizando fagos del Banco Nacional.

#### **Fase 3 Implementación de Centros de Referencia y Producción GMP**

Para la Fase 3 serán cruciales la puesta en marcha de centros de referencia, escalado y producción de los virus bacteriófagos, bajo las Buenas Prácticas de Manufactura. Para ello será importante:

Designar a 2-3 hospitales universitarios de alta complejidad como Centros de Referencia Nacional para Terapia Fágica, equipándolos con la capacidad para realizar fagogramas rápidos y administrar la terapia.

Invertir en la creación de una planta de producción piloto con capacidad GMP, posiblemente a través de una alianza público-privada, para producir lotes de fagos estandarizados para uso en ensayos clínicos.

#### **Fase 4 Desarrollo de Ensayos Clínicos Nacionales**

Con el marco regulatorio y la capacidad de producción establecidos, el Ministerio de Ciencia y Tecnología y el Ministerio de Salud podrían financiar los primeros ensayos clínicos "hechos en Colombia", enfocados en patologías prevalentes en el país, como la bacteriemia por SARM.

Este enfoque escalonado permitiría a Colombia construir capacidades de manera sostenible, ofrecer una esperanza a los pacientes que más lo necesitan y, a largo plazo, posicionarse como un líder regional en una de las fronteras más prometedoras de la medicina post-antibiótica.

## **11.2 Anexo 2. Estrategia detallada de búsqueda bibliográfica**

### **Pregunta de Investigación (Formato PICO)**

Población (P): Pacientes con bacteriemia o infección del torrente sanguíneo causada por *Staphylococcus aureus* (sensible o resistente a meticilina).

Intervención (I): Terapia con bacteriófagos o sus derivados (p. ej., endolisinas).

Comparación (C): Tratamiento antibiótico estándar o placebo (cuando aplique).

Resultados (O): Eficacia clínica (curación, erradicación bacteriológica), mortalidad, seguridad (eventos adversos), sinergia con antibióticos.

### **Componentes de la Búsqueda y Términos Clave**

Se definieron tres conceptos centrales para construir la estrategia. Los términos se buscaron en inglés para maximizar la cobertura en las bases de datos internacionales.

Concepto 1: Infección (Bacteriemia por *S. aureus*)

Términos libres: Bacteremia, Bloodstream Infection\*, Sepsis, Septicemia, Staphylococcus aureus, S. aureus, MRSA, MSSA, Staphylococcal.

Términos controlados (MeSH/Emtree/DeCS): Bacteremia, Sepsis, Staphylococcus aureus, Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus.

Concepto 2: Intervención (Terapia Fágica)

Términos libres: Phage Therapy, Bacteriophage Therapy, Phage Treatment, Bacteriophage\*, Phage\*, Endolysin\*, Enzybiotic\*, Virolysin\*.

Términos controlados (MeSH/Emtree/DeCS): Bacteriophage Therapy, Bacteriophages, Endolysins.

Operador Booleano Principal: La combinación de los conceptos se realizará de la siguiente manera: Concepto 1 AND Concepto 2

### **Estrategias de Búsqueda por Base de Datos**

A continuación, se detalla la sintaxis específica para cada plataforma. Se aplicó un filtro de fecha desde el año 2015 hasta el presente para enfocar la búsqueda en la era moderna de la terapia fágica.

#### **a) PubMed (Plataforma MEDLINE)**

Se utilizaron términos MeSH (Medical Subject Headings) y términos de texto libre en título y resumen ([tiab]).

( ( "Bacteremia"[Mesh] OR "Sepsis"[Mesh] OR "Bacteremia"[tiab] OR "Bloodstream Infection\*"[tiab] OR "Septicemia"[tiab] ) AND ( "Staphylococcus aureus"[Mesh] OR "Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus"[Mesh] OR "Staphylococcus aureus"[tiab] OR "MRSA"[tiab] OR "MSSA"[tiab] OR "Staphylococcal"[tiab] ) )

AND

( ( "Bacteriophage Therapy"[Mesh] OR "Bacteriophages"[Mesh] OR "Endolysins"[Mesh] OR "Phage Therap\*"[tiab] OR "Bacteriophage\*"[tiab] OR "Phage Treatment"[tiab] OR "Endolysin\*"[tiab] OR "Enzybiotic\*"[tiab] ) )

Filtros: Publication date from 2015/01/01 to 2025/12/31. Languages: English, Spanish.

#### **b) Scopus**

La búsqueda se centró en título, resumen y palabras clave (TITLE-ABS-KEY).

( TITLE-ABS-KEY ( bacteremia OR "bloodstream infection\*" OR sepsis OR septicemia ) AND TITLE-ABS-KEY ( "staphylococcus aureus" OR mrsa OR mssa OR staphylococcal ) )

AND

( TITLE-ABS-KEY ( "phage therapy" OR "bacteriophage therapy" OR "phage treatment" OR bacteriophage\* OR phage\* OR endolysin\* OR enzybiotic\* ) )

AND ( PUBYEAR > 2014 )

Filtros: Se aplica directamente en la cadena de búsqueda el límite por año. Idiomas se filtran posteriormente.

#### **c) Web of Science (Colección Principal)**

Se utilizó el campo TS (Topic) que abarca título, resumen, palabras clave del autor e identificadores KeyWords Plus®.

TS=( (bacteremia OR "bloodstream infection\*" OR sepsis OR septicemia) AND ("staphylococcus aureus" OR mrsa OR mssa OR staphylococcal) )

AND

TS=( ("phage therapy" OR "bacteriophage therapy" OR "phage treatment" OR bacteriophage\* OR phage\* OR endolysin\* OR enzybiotic\*) )

Filtros: En los filtros de la plataforma, refinar por "Publication Years" desde 2015 hasta 2025.

d) EMBASE

Se empleó una combinación coherente de términos Emtree (vocabulario controlado de Embase) y búsqueda en texto libre (:ti,ab,kw).

( ('bacteremia'/exp OR 'sepsis'/exp OR 'staphylococcus infection'/exp) AND ('bacteremia':ti,ab,kw OR 'bloodstream infection\*':ti,ab,kw OR 'sepsis':ti,ab,kw) AND ('staphylococcus aureus'/exp OR 'methicillin resistant staphylococcus aureus'/exp OR 'staphylococcus aureus':ti,ab,kw OR 'mrsa':ti,ab,kw OR 'mssa':ti,ab,kw) )

AND

( ('bacteriophage therapy'/exp OR 'bacteriophage'/exp OR 'endolysin'/exp) OR 'phage therap\*':ti,ab,kw OR 'bacteriophage\*':ti,ab,kw OR 'endolysin\*':ti,ab,kw OR 'enzybiotic\*':ti,ab,kw )

AND [2000-2025]/py

Nota: El término /exp expande el término Emtree para incluir todos sus sub-encabezados, lo que aumenta la sensibilidad de la búsqueda.

e) LILACS / SciELO (vía Biblioteca Virtual en Salud - BVS)

Se utilizaron Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y sus equivalentes en español y portugués, además de términos libres. La búsqueda se realiza en la interfaz de la BVS.

Búsqueda en Formulario Avanzado (IAH):

Caja 1: ("Bacteriemia" OR "Infecciones de la Corriente Sanguínea" OR "Sepsis") AND ("Staphylococcus aureus" OR "MRSA")

DeCS correspondientes: Bacteremia, Sepsis, Staphylococcus aureus

Caja 2: "Terapia con Fagos" OR "Bacteriófagos" OR "Endolisinas"

DeCS correspondientes: Bacteriophages, Fagoterapia

Operador: AND entre las cajas 1 y 2.

Cadena de búsqueda directa:

(tw:(Bacteriemia OR "Infecciones de la Corriente Sanguínea" OR Sepsis)) AND (tw:("Staphylococcus aureus" OR MRSA)) AND (tw:("Terapia con Fagos" OR Fagoterapia OR Bacteriófagos OR Endolisinas))

Filtros: Año de publicación desde 2015.

### **Pasos Adicionales y Manejo de Resultados**

Exportación y Gestión: Todos los resultados de las búsquedas se exportaron al gestor de referencias RefWorks para la eliminación de duplicados y la administración de citas bibliográficas.

Cribado (Screening): Se realizó un cribado en dos fases sobre los resultados únicos:

Fase 1: Lectura de títulos y resúmenes para excluir los artículos claramente no pertinentes.

Fase 2: Lectura del texto completo de los artículos preseleccionados para determinar su elegibilidad final según los criterios de inclusión/exclusión.

Búsqueda Secundaria: Se revisaron las listas de referencias de los artículos incluidos ("búsqueda en bola de nieve" o snowballing) para identificar estudios adicionales que no fueron capturados por la búsqueda inicial.

## **11.3 Anexo 3 Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de la evidencia con aplicación del marco GRADE**

### **a. Tabla de riesgo de sesgo - RoB-2 (ECA — diSArm)**

**Contexto:** diSArm (Armata; press release mayo 2025). Ensayo fase 1b/2a, doble ciego, multicéntrico; n ≈ 30; cóctel AP-SA02 vs placebo (adyuvante a SoC). Resultado primario reportado: respuesta clínica al día 12: 88% vs 58% (p=0.047). Datos provistos en Tabla 8.

<b>Dominio RoB-2</b>	<b>Juicio (Low / Some concerns / High)</b>	<b>Justificación</b>
1. Randomización (proceso de asignación)	<i>Some concerns</i>	Diseño informado como RCT doble ciego, pero la información disponible proviene de un press-release; no está accesible el protocolo completo ni detalles de generación/ocultamiento de la secuencia ni balance de covariables. Requiere verificación con registro/PROTOCOLO.

2. Desviaciones de la intervención (adhesión y blinding)	<i>Some concerns</i>	Declarado doble ciego; sin embargo, la existencia de control externo parcial (mencionado en la tabla) y la falta de descripción de adherencia, co-intervenciones y manejo por intención de tratar generan incertidumbre.
3. Datos faltantes (missing outcome data)	<i>Some concerns</i>	Tamaño muestral pequeño y seguimiento corto; no hay información pública sobre pérdidas y análisis por protocolo vs intención de tratar. Potencial impacto sobre estimación puntual.
4. Medición del resultado (objetividad / ciego evaluadores)	<i>Some concerns</i>	Resultado “respuesta clínica” puede incluir componentes subjetivos; aunque el estudio es doble ciego, falta detalle sobre definición exacta del desenlace y de quién lo evaluó (investigador vs comité ciego).
5. Selección del resultado reportado	<i>Some concerns → High (si no se publica protocolo)</i>	Sólo hay comunicación preliminar; sin protocolo público ni análisis pre-especificado disponible, existe riesgo de reporte selectivo. Si se publica el protocolo con las estimaciones pre-especificadas, este juicio podría mejorar.
Juicio global RoB-2	<i>Some concerns (potencialmente High si no se publica protocolo/datos)</i>	Con la información pública actual (press-release) no puede decirse “Low risk”; la incertidumbre en varios dominios justifica degradación a some concerns. Actualizar si se obtiene protocolo completo/registros.

Fuente: autoría propia

#### b. Plantilla ROBINS-I y juicios para los estudios observacionales

Estudio	Dominio ROBINS-I	Juicio	Justificación
Armata cohorte (n=13)	Sesgo por confusión	<i>Serious / Critical</i>	No hay grupo control concurrente; pacientes seleccionados por uso compasivo; no hay ajuste por factores pronósticos.
	Selección de participantes	<i>Serious</i>	Selección clínica de casos refractarios o con criterios de uso compasivo, sin aleatorización.

	Clasificación de la intervención	<i>Low / Moderate</i>	Intervención definida (cóctel o fago personalizado) pero heterogénea entre pacientes y estudios.
	Desviaciones de las intervenciones	<i>Moderate</i>	Co-intervenciones frecuentes (antibióticos, drenajes) sin estandarización.
	Datos faltantes	<i>Serious / Moderate</i>	Seguimientos cortos, pérdida de información, desenlaces incompletos.
	Medición de desenlaces	<i>Moderate</i>	Desenlaces clínicos poco estandarizados; microbiológicos más objetivos.
	Selección del resultado reportado	<i>Serious</i>	Riesgo de publicación selectiva; ausencia de protocolos públicos en muchas series.
	Juicio global	<i>Serious / Critical</i>	Combinación de sesgo por confusión no controlado, selección por uso compasivo y heterogeneidad de intervenciones.
Petrovic-Fabijan et al.	Sesgo por confusión	<i>Serious / Critical</i>	No hay grupo control concurrente; pacientes seleccionados por uso compasivo; no hay ajuste por factores pronósticos.
	Selección de participantes	<i>Serious</i>	Selección clínica de casos refractarios o con criterios de uso compasivo, sin aleatorización.
	Clasificación de la intervención	<i>Low / Moderate</i>	Intervención definida (cóctel o fago personalizado) pero heterogénea entre pacientes y estudios.

	Desviaciones de las intervenciones	<i>Moderate</i>	Co-intervenciones frecuentes (antibióticos, drenajes) sin estandarización.
	Datos faltantes	<i>Serious / Moderate</i>	Seguimientos cortos, pérdida de información, desenlaces incompletos.
	Medición de desenlaces	<i>Moderate</i>	Desenlaces clínicos poco estandarizados; microbiológicos más objetivos.
	Selección del resultado reportado	<i>Serious</i>	Riesgo de publicación selectiva; ausencia de protocolos públicos en muchas series.
	Juicio global	<i>Serious / Critical</i>	Combinación de sesgo por confusión no controlado, selección por uso compasivo y heterogeneidad de intervenciones.
Aslam et al.	Sesgo por confusión	<i>Serious / Critical</i>	No hay grupo control concurrente; pacientes seleccionados por uso compasivo; no hay ajuste por factores pronósticos.
	Selección de participantes	<i>Serious</i>	Selección clínica de casos refractarios o con criterios de uso compasivo, sin aleatorización.
	Clasificación de la intervención	<i>Low / Moderate</i>	Intervención definida (cóctel o fago personalizado) pero heterogénea entre pacientes y estudios.
	Desviaciones de las intervenciones	<i>Moderate</i>	Co-intervenciones frecuentes (antibióticos, drenajes) sin estandarización.

	Datos faltantes	<i>Serious / Moderate</i>	Seguimientos cortos, pérdida de información, desenlaces incompletos.
	Medición de desenlaces	<i>Moderate</i>	Desenlaces clínicos poco estandarizados; microbiológicos más objetivos.
	Selección del resultado reportado	<i>Serious</i>	Riesgo de publicación selectiva; ausencia de protocolos públicos en muchas series.
	Juicio global	<i>Serious / Critical</i>	Combinación de sesgo por confusión no controlado, selección por uso compasivo y heterogeneidad de intervenciones.
Corbellino et al.	Sesgo por confusión	<i>Serious / Critical</i>	No hay grupo control concurrente; pacientes seleccionados por uso compasivo; no hay ajuste por factores pronósticos.
	Selección de participantes	<i>Serious</i>	Selección clínica de casos refractarios o con criterios de uso compasivo, sin aleatorización.
	Clasificación de la intervención	<i>Low / Moderate</i>	Intervención definida (cóctel o fago personalizado) pero heterogénea entre pacientes y estudios.
	Desviaciones de las intervenciones	<i>Moderate</i>	Co-intervenciones frecuentes (antibióticos, drenajes) sin estandarización.
	Datos faltantes	<i>Serious / Moderate</i>	Seguimientos cortos, pérdida de información, desenlaces incompletos.

	Medición de desenlaces	<i>Moderate</i>	Desenlaces clínicos poco estandarizados; microbiológicos más objetivos.
	Selección del resultado reportado	<i>Serious</i>	Riesgo de publicación selectiva; ausencia de protocolos públicos en muchas series.
	Juicio global	<i>Serious / Critical</i>	Combinación de sesgo por confusión no controlado, selección por uso compasivo y heterogeneidad de intervenciones.
Jennes et al.	Sesgo por confusión	<i>Serious / Critical</i>	No hay grupo control concurrente; pacientes seleccionados por uso compasivo; no hay ajuste por factores pronósticos.
	Selección de participantes	<i>Serious</i>	Selección clínica de casos refractarios o con criterios de uso compasivo, sin aleatorización.
	Clasificación de la intervención	<i>Low / Moderate</i>	Intervención definida (cóctel o fago personalizado) pero heterogénea entre pacientes y estudios.
	Desviaciones de las intervenciones	<i>Moderate</i>	Co-intervenciones frecuentes (antibióticos, drenajes) sin estandarización.
	Datos faltantes	<i>Serious / Moderate</i>	Seguimientos cortos, pérdida de información, desenlaces incompletos.
	Medición de desenlaces	<i>Moderate</i>	Desenlaces clínicos poco estandarizados; microbiológicos más objetivos.

	Selección del resultado reportado	<i>Serious</i>	Riesgo de publicación selectiva; ausencia de protocolos públicos en muchas series.
	Juicio global	<i>Serious / Critical</i>	Combinación de sesgo por confusión no controlado, selección por uso compasivo y heterogeneidad de intervenciones.
Gilbey et al.	Sesgo por confusión	<i>Serious / Critical</i>	No hay grupo control concurrente; pacientes seleccionados por uso compasivo; no hay ajuste por factores pronósticos.
	Selección de participantes	<i>Serious</i>	Selección clínica de casos refractarios o con criterios de uso compasivo, sin aleatorización.
	Clasificación de la intervención	<i>Low / Moderate</i>	Intervención definida (cóctel o fago personalizado) pero heterogénea entre pacientes y estudios.
	Desviaciones de las intervenciones	<i>Moderate</i>	Co-intervenciones frecuentes (antibióticos, drenajes) sin estandarización.
	Datos faltantes	<i>Serious / Moderate</i>	Seguimientos cortos, pérdida de información, desenlaces incompletos.
	Medición de desenlaces	<i>Moderate</i>	Desenlaces clínicos poco estandarizados; microbiológicos más objetivos.
	Selección del resultado reportado	<i>Serious</i>	Riesgo de publicación selectiva; ausencia de protocolos públicos en muchas series.

	Juicio global	<i>Serious / Critical</i>	Combinación de sesgo por confusión no controlado, selección por uso compasivo y heterogeneidad de intervenciones.
--	---------------	---------------------------	---

Fuente: autoría propia

### c. Resumen de hallazgos - Summary of Findings (SoF) con GRADE

A continuación, se presenta un *Summary of Findings* (SoF) sintetizado para 4 desenlaces clave: (1) Respuesta clínica temprana (día 12, como reportado por diSArm), (2) Erradicación microbiológica (negativización sostenida de hemocultivos), (3) Mortalidad — 30/90 días (all-cause), (4) Eventos adversos graves (EAG). Para cada desenlace se incluye: estudios/ n total, resumen del efecto (cuando disponible), juicio GRADE y razones para degradar/elevar certeza.

#### Summary of Findings — Terapia fágica en bacteriemia por *S. aureus*

##### Desenlace 1 — Respuesta clínica temprana (día 12)

Estudios / participantes: 1 ECA (diSArm; n ≈ 30) reportado en press-release; varias series no aleatorizadas con desenlaces clínicos tempranos (Armata cohorte n=13; Petrovic-Fabijan n≈10; series/casos).

Estimación breve: diSArm: 88% respuesta (AP-SA02) vs 58% (placebo) al día 12 (p=0.047). Series observacionales reportan tasas de éxito entre 70–100% según contexto clínico.

Certeza (GRADE): Moderada (ECA downgraded → Moderada).

Razonamiento (downgrades/upgrades):

*Downgrade* 1 por imprecisión (tamaño muestral pequeño en ECA; IC no publicados).

*Downgrade* 0–1 por riesgo de reporte (información preliminar / press-release).

*Upgrade* por magnitud del efecto observada (relativamente grande en el ECA y consistente con señales en series) — pero el upgrade no compensa completamente los downgrades.

**Interpretación para la práctica:** hay evidencia de eficacia temprana, con certeza moderada, que justifica ensayos confirmatorios más grandes. Evitar generalizar a todas las bacteriemias (p. ej. no complicadas) sin más datos.

## **Desenlace 2 — Erradicación microbiológica (negativización sostenida de hemocultivos)**

Estudios / participantes: Reportado en series (Petrovic-Fabijan, Armata cohorte) y en algunos casos de uso compasivo; diSArm informa “100% respondedores al final del tratamiento” en comunicado, pero no entrega cifras exactas de negativización sostenida con tiempos y seguimientos.

Estimación breve: Series reportan aclaramiento en la mayoría de los pacientes tratados (ej. Petrovic-Fabijan: aclaramiento en días; Armata cohort: negativización y reducción de PCR).

Certeza (GRADE): Baja a Muy baja (predomina evidencia observacional).

Razonamiento:

*Downgrade* por riesgo de sesgo (no controlado; uso compasivo; efecto de factores de confusión).

*Downgrade* por imprecisión (n pequeños).

*Indirectness*/heterogeneidad en definición de “sostenida” entre estudios.

**Interpretación para la práctica:** señales consistentes de negativización microbiológica, pero la baja certeza impide afirmar magnitud del efecto; necesario registro estándar de tiempos y definiciones (ej. negativización mantenida 7–14–30 días).

## **Desenlace 3 — Mortalidad (all-cause 30/90 días)**

Estudios / participantes: casi no hay datos reportados de forma homogénea en Tabla 8; la mayoría de las series y el ECA informan desenlaces clínicos y supervivencia, pero sin cifras consolidadas para mortalidad 30/90d en todas las cohortes.

Estimación breve: insuficiente para estimador confiable.

Certeza (GRADE): Muy baja (evidencia insuficiente / imprecisa).

Razonamiento: falta de datos cuantitativos robustos; riesgo de sesgo y tamaños ínfimos.

**Interpretación para la práctica:** no existen pruebas suficientes para concluir efecto sobre mortalidad; los ensayos futuros deben incluir mortalidad como desenlace secundario/primario y calcular tamaño muestral para detectarla.

#### **Desenlace 4 — Eventos adversos graves (EAG)**

Estudios / participantes: ECA (diSArm) reporta “sin EAG relacionados”; series y reportes describen reacciones febriles transitorias y ejemplo de aumento de anticuerpos neutralizantes en algún caso (no asociado a daño clínico mayor).

Estimación breve: perfil de seguridad favorable en la evidencia disponible.

Certeza (GRADE): Moderada (para la ausencia de EAG a corto plazo).

Razonamiento:

*Downgrade* por imprecisión (n pequeños; seguimientos cortos).

No hay señales consistentes de daño severo, lo cual actúa como motivo para no degradar adicionalmente.

**Interpretación para la práctica:** evidencia consistente (moderada) que indica buena tolerabilidad a corto plazo; sin embargo, vigilancia para eventos raros o a largo plazo es necesaria.