



PUBLICACIÓN ADELANTADA

Eficacia de la fagoterapia en infecciones multirresistentes del pie diabético: revisión crítica de la literatura

Katalina Barrios-Barbosa¹, Ralph Marien López-Medina², Mauricio Humberto Rodríguez-Panduro³

¹Estudiante, Facultad de Ciencias de la Salud, programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, D. C., Colombia.

²Medico general, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, D. C., Colombia.

³Docente, Facultad de Ciencias de la Salud, programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, D. C., Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO	RESUMEN
PALABRAS CLAVE <i>Antibacterianos;</i> <i>Bacteriófagos;</i> <i>Farmacorresistencia Microbiana;</i> <i>Pie Diabético</i> Recibido: noviembre 14 de 2024 Aceptado: agosto 25 de 2025 Disponible en línea: diciembre 10 de 2025 Correspondencia: Katalina Barrios-Barbosa; kbarrios@universidadmayor.edu.co Cómo citar: Barrios-Barbosa K, López-Medina RM, Rodríguez-Panduro MH. Eficacia de la fagoterapia en infecciones multirresistentes del pie diabético: revisión	Introducción: la diabetes es una enfermedad metabólica crónica que genera complicaciones como el síndrome de pie diabético, que se manifiesta mediante ulceraciones propensas a infectarse por bacterias multirresistentes, lo cual dificulta su tratamiento con antibióticos convencionales y aumenta el riesgo de amputación. Ante este desafío, la fagoterapia se considera como una alternativa terapéutica para el control de infecciones en el pie diabético. Objetivos: recopilar y analizar la evidencia disponible sobre la eficacia de la fagoterapia en infecciones de pie diabético para exponer su potencial clínico y orientar futuras investigaciones. Métodos: se realizó una revisión bibliográfica en 11 bases de datos y se seleccionaron 16 artículos que evaluaron la eficacia,

crítica de la literatura. Iatreia [Internet]. 2025.

<https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.356>



vías de administración, eventos adversos y efectos del tratamiento al utilizar fagoterapia individual o combinada con antibióticos.

Resultados: los estudios mostraron resultados positivos del tratamiento con disminución de carga bacteriana y sin efectos adversos reportados. La eficacia varía según la complejidad y la presencia de infecciones polimicrobianas.

Conclusiones: los estudios analizados *in vitro*, en animales y reportes de casos evidencian resultados positivos con la fagoterapia en infecciones multirresistentes de pie diabético, encontrando una alternativa potencial a procedimientos más invasivos como la amputación. Sin embargo, es necesario realizar ensayos clínicos controlados y aleatorizados a gran escala para obtener datos precisos sobre su eficacia y seguridad.

Este manuscrito fue aprobado para publicación por parte de la Revista Iatreia teniendo en cuenta los conceptos dados por los pares evaluadores. **Esta es una edición preliminar, cuya versión final puede presentar cambios**



AHEAD OF PRINT PUBLICATION

Efficacy of Phage Therapy in Multidrug-Resistant Diabetic Foot Infections: Critical Literature Review

Katalina Barrios-Barbosa¹, Ralph Marien López-Medina², Mauricio Humberto Rodríguez-Panduro³

¹Student, Faculty of Health Sciences, Bacteriology and Clinical Laboratory Program, Colegio Mayor de Cundinamarca University, Bogotá, D.C., Colombia.

²General practitioner, Antonio Nariño University, Bogotá, D.C., Colombia.

³Professor, Faculty of Health Sciences, Bacteriology and Clinical Laboratory Program, Colegio Mayor de Cundinamarca University, Bogotá, D.C., Colombia.

ARTICLE INFORMATION	ABSTRACT
KEYWORDS <i>Antibacterial Agents;</i> <i>Bacteriophages;</i> <i>Diabetic Foot;</i> <i>Drug Resistance Microbial</i> Received: November 14, 2024 Accepted: August 25, 2025 Available online: December 10, 2025 Correspondence: Katalina Barrios-Barbosa; kbarrios@universidadmayor.edu.co How to cite: Barrios-Barbosa K, López-Medina RM, Rodríguez-Panduro MH. Efficacy of Phage Therapy in Multidrug-Resistant Diabetic Foot Infections: Critical	Introduction: Diabetes is a chronic metabolic disease that presents complications such as diabetic foot syndrome, expressed by ulcerations susceptible to infection by multidrug-resistant bacteria, making more difficult the treatment with conventional antibiotics and increasing the risk of amputation. Faced with this challenge, phage therapy is regarded as an alternative treatment for diabetic foot infection control. Objectives: To collect and analyze the available evidence about phage therapy efficacy in diabetic foot infection, to present its clinical potential and guide future research. Methods: A literature review was carried out in 11 databases, compiling 16 articles that evaluated efficacy, routes of administration, adverse events and treatment effects using individual phage therapy or combined with antibiotics.

Literature Review. Iatreia [Internet]. 2025. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.356>



Results: The studies show positive treatment results, decreasing bacterial load and without reports of adverse effects. Efficacy changes depending on the complexity and presence of polymicrobial infections.

Conclusions: The analysis of vitro and animal studies, as well as case reports, indicate positive results with phage therapy in multi-resistant diabetic foot infections, thereby finding a potential alternative to more invasive procedures such as amputation. However, large-scale controlled and randomized clinical trials are needed to obtain accurate data on its efficacy and safety.

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad metabólica crónica que genera complicaciones como el síndrome de pie diabético, que afecta del 19 % al 34 % de pacientes con esta enfermedad (1,2). Se caracteriza por la ulceración de los tejidos del pie secundaria a factores desencadenantes como la neuropatía y enfermedad arterial periférica, lo que lleva a la osteomielitis (20 %) e infección de piel y tejidos blandos (IPTB) (3-5). En un 71 - 81 % de los casos, la falta de respuesta a los antibióticos resulta en amputación (6).

La etiología de las infecciones de pie diabético (IPD) es polimicrobiana y las bacterias aisladas con mayor frecuencia son: *Staphylococcus aureus* (23,4 %), *Pseudomonas aeruginosa* (11,1 %), *Escherichia coli* (11 %), y *Proteus sp* (8,3 %) (7). *S. aureus*, el microorganismo que se encuentra regularmente en estos pacientes (6), cuenta con mecanismos de resistencia antimicrobiana cruciales para la falla terapéutica. Uno de los factores de virulencia que determina su resistencia a los antibióticos es la formación de la biopelícula (8,9) que consiste en una matriz extracelular formada por exopolisacáridos, proteínas y ácidos nucleicos de varias bacterias que unidos permiten su persistencia e impiden el acceso de las células del sistema inmune como los macrófagos, con una penetración incompleta a esta matriz que impide la fagocitosis de los microorganismos (10).

En un estudio realizado por Mottola *et al.*, 23 de 53 cepas de *S. aureus* aisladas de úlceras de pie diabético infectadas son productoras de biopelículas, lo que las convierte entre 10 y 10.000 veces más resistentes a las concentraciones inhibitorias de los antibióticos necesarios para eliminar a las células planctónicas (11).

Las bacterias Gram negativas también predominan en los aislamientos de las IPD (12). Debido a la presencia de lipopolisacáridos en su pared celular, se asocian con un estado

proinflamatorio y con la producción excesiva de citocinas. Esto dificulta la interacción de la insulina con su receptor, propiciando la resistencia a esta hormona y el progreso de la diabetes (13,14); además, promueve el desarrollo de una gangrena húmeda que evoluciona rápidamente y genera consecuencias fatales como la amputación (15).

Los microorganismos antes descritos forman parte de la lista de gérmenes multirresistentes elaborada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que representan una grave amenaza para la salud global. Dentro de la categoría de prioridad alta se encuentra *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos (16), y en prioridad elevada, *S. aureus* resistente a la meticilina y con sensibilidad reducida a vancomicina (17). Ante la falta de opciones terapéuticas efectivas, la investigación se ha orientado hacia enfoques alternativos o sinérgicos con antibióticos. Por esta razón, una de las opciones de tratamiento que se ha estado desarrollando es la terapia con bacteriófagos, que son virus específicos que infectan bacterias (18,19).

Estos microorganismos fueron descritos por primera vez en 1915 por Frederick Twort y Félix d'Herelle como una posibilidad de tratamiento para las infecciones bacterianas (18,20). En 1921, Bruynoghe y Maisin comenzaron a tratar infecciones por estafilococos utilizando bacteriófagos con resultados satisfactorios (18); sin embargo, su aplicación fue eclipsada por el auge de los antibióticos. En la actualidad, con la emergencia de patógenos multirresistentes declarada por la OMS, se ha retomado el interés en esos virus (18,21,22). En este contexto, los objetivos de la presente revisión son reunir y analizar la evidencia experimental existente sobre la fagoterapia en IPD, con el fin de identificar su potencial clínico y orientar futuras investigaciones.

Estructura, hábitat y ciclo de vida

Los bacteriófagos dependen de un hospedero para su replicación, en este caso, las bacterias. Miden de 50 a 200 nm y su estructura se compone de una cápside de proteínas que contiene el material genético (ARN o ADN). La mayoría cuenta con una cola tubular y una placa basal (19); las proteínas de esta placa están implicadas en la unión a la bacteria, y a esta estructura básica se pueden añadir fimbrias y espículas que participan en el reconocimiento (21). Los bacteriófagos son altamente específicos y no tienen la capacidad de infectar células eucariotas; además, la mayor parte pueden sobrevivir en diversos ambientes, incluso en condiciones extremas (21,23,24). Estos presentan cuatro ciclos de replicación conocidos como *ciclo lítico* (bacteriófagos virulentos), *ciclo lisogénico* (bacteriófagos temperados), *pseudolisogenia* e *infección crónica* caracterizada por un estado de gemación (21).

El ciclo lítico y ciclo lisogénico comparten las dos primeras etapas de infección: la primera, conocida como adsorción, es la unión del fago (virión) a receptores específicos en la superficie de la bacteria por medio de proteínas ubicadas en el extremo de la cola; la segunda, corresponde a la inyección del material genético al interior de la bacteria (21). Una vez finalizadas estas etapas, el fago puede tomar dos caminos diferentes: para el caso del ciclo lítico, comienza la replicación del material genético y la síntesis de proteínas que formarán las cápsides, colas y placas basales de los nuevos viriones, las cuales se ensamblarán, empaquetarán el genoma en el interior de las cápsides y finalmente, se dará la lisis de la bacteria y la liberación de los nuevos viriones potencialmente infectantes de otras bacterias (18,25) (Figura 1).

En el ciclo lisogénico, el genoma del fago se integra al genoma de la bacteria, estado en el que se denomina *profago*. De esta forma, la bacteria al replicarse dará origen a nuevas bacterias con el genoma del profago en su material genético, permitiéndole al fago estar en un entorno seguro y reproducirse de manera más sencilla sin los ambientes hostiles externos. Este ciclo puede cambiar

a un ciclo lítico si el profago detecta alguna señal de riesgo para él, como la presencia de antibióticos o radiación (21,25,26).

El ciclo pseudolisogénico se produce en condiciones desfavorables para el crecimiento, es decir, con pocos niveles de nutrientes. En este, el proceso de replicación se encuentra estancado y no ocurre el ensamblaje de nuevos viriones ni la producción de proteínas líticas; además, tampoco sucederá la integración del genoma viral al genoma bacteriano (27,28). Sin embargo, una vez existan condiciones nutricionales favorables y haya disponibilidad energética celular, volverá al ciclo lítico o lisogénico. Por otra parte, la infección crónica se ha estudiado principalmente en virus DNA filamentosos. En este tipo de interacción, la célula huésped no será lisada tras la liberación de nuevas partículas virales, sino que saldrán al exterior a través de la membrana sin generar daño alguno (gemación). Inclusive, en algunos casos se establece una relación simbiótica entre el bacteriófago y la bacteria huésped, ayudándola a la producción de biopelículas y transferencia de toxinas, lo que plantea interrogantes sobre su rol potencial en la resistencia a la fagoterapia (29).

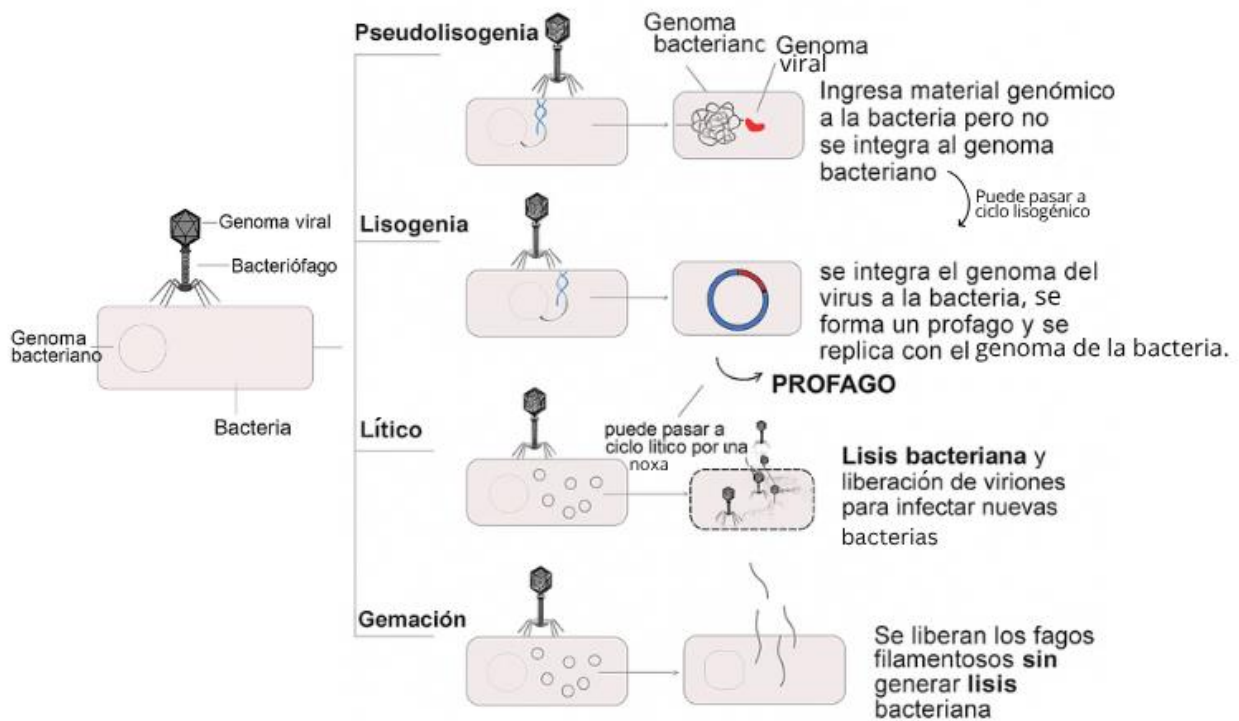


Figura 1. Ciclo de vida de los bacteriófagos

Fuente: elaboración propia

Los agentes causales comúnmente relacionados con úlceras infectadas en pacientes con pie diabético tienen altas tasas de resistencia a los antibióticos (30). No obstante, gracias a que se han retomado las investigaciones con bacteriófagos, existe una nueva alternativa para infecciones no respondientes a las terapias convencionales (6); sin embargo, los estudios existentes presentan limitaciones como la escasez de ensayos clínicos en pacientes y el tamaño reducido en las muestras, entre otros, que deben considerarse a futuro. Esta revisión sintetiza la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la fagoterapia a partir de la evaluación de estudios realizados en humanos, animales y modelos *in vitro*, con el fin de explorar su potencial clínico y sus implicaciones en la práctica médica, contexto donde el pie diabético representa un alto riesgo de morbilidad y amputación.

MÉTODOS

Se llevó a cabo la búsqueda de artículos que relacionaran la fagoterapia con IPD resistente a los antibióticos, y se aplicaron criterios de inclusión que abarcaron estudios clínicos aleatorios, ensayos *in vitro* y en modelos murinos, así como series y reportes de casos publicados entre 2016 y 2024. Los ensayos *in vitro* se seleccionaron con el objetivo de evaluar los mecanismos de acción involucrados en la degradación de la biopelícula. Los estudios en modelos murinos se eligieron por la similitud genética y fisiológica que tienen con los seres humanos; también si fueron inoculados con muestras de pacientes con IPD, ya que permite una mejor extrapolación de los resultados antes de su aplicación clínica. Por otro lado, las series y los reportes de casos clínicos proporcionaron información sobre la efectividad, seguridad y aplicabilidad de la fagoterapia.

Los estudios seleccionados involucraron pacientes con pie diabético e infecciones bacterianas multirresistentes. Se incluyeron investigaciones con resultados definidos como la tasa de cicatrización de úlceras, la erradicación de infecciones y el uso de la fagoterapia o sus derivados administrados por diferentes vías, en distintas dosis y duraciones, ya fuera de manera individual o combinada con otros antimicrobianos.

Se excluyeron artículos de opinión, estudios que no se relacionaban específicamente con el tratamiento del pie diabético mediante fagoterapia e investigaciones en desarrollo, puesto que estas no ofrecían datos cualitativos o cuantitativos para evaluar la efectividad de la fagoterapia en el contexto analizado.

Adicionalmente, para garantizar la rigurosidad del análisis de los estudios, se clasificaron según su tipo: ensayos en pacientes, en modelos murinos e *in vitro*, con el objetivo de obtener

parámetros comparables entre ellos. No obstante, la heterogeneidad de los protocolos utilizados, junto con la variabilidad en los parámetros de tratamiento como las dosis, vías de administración, tiempos de seguimiento y tamaño de la muestra, representaron un desafío para su evaluación precisa.

Respecto a las bases de datos empleadas para la recopilación de los estudios, se llevó a cabo una primera búsqueda en NCBI, PubMed, ScienceDirect y SciELO, digitando palabras clave como “fagoterapia en pie diabético y series de casos”; tras leer el texto completo, se eligieron ocho estudios. Asimismo, se recopilaron siete artículos al revisar las referencias de los estudios previamente encontrados y para esto se emplearon las herramientas Google Scholar y Research Rabbit, un software de redes bibliométricas. Por último, se actualizó la búsqueda en J-Gate, Nature, Oxford, Scopus y Springer Link, ampliando el rango mediante diversas combinaciones entre los operadores booleanos AND y OR, con términos en inglés como [(phagetherapy) AND (diabetic foot infection)] y [(bacteriophage) AND (diabetic foot OR osteomyelitis)]. Esta búsqueda permitió identificar cuatro estudios adicionales, sin restricciones de idioma.

Finalmente, los investigadores revisaron de manera independiente los títulos y resúmenes de los estudios iniciales y resolvieron en consenso las inconsistencias sobre los criterios de elegibilidad. Los datos se organizaron en una matriz según el autor, año de publicación, detalles sobre seguridad, efectos adversos y eficacia de los estudios.

RESULTADOS

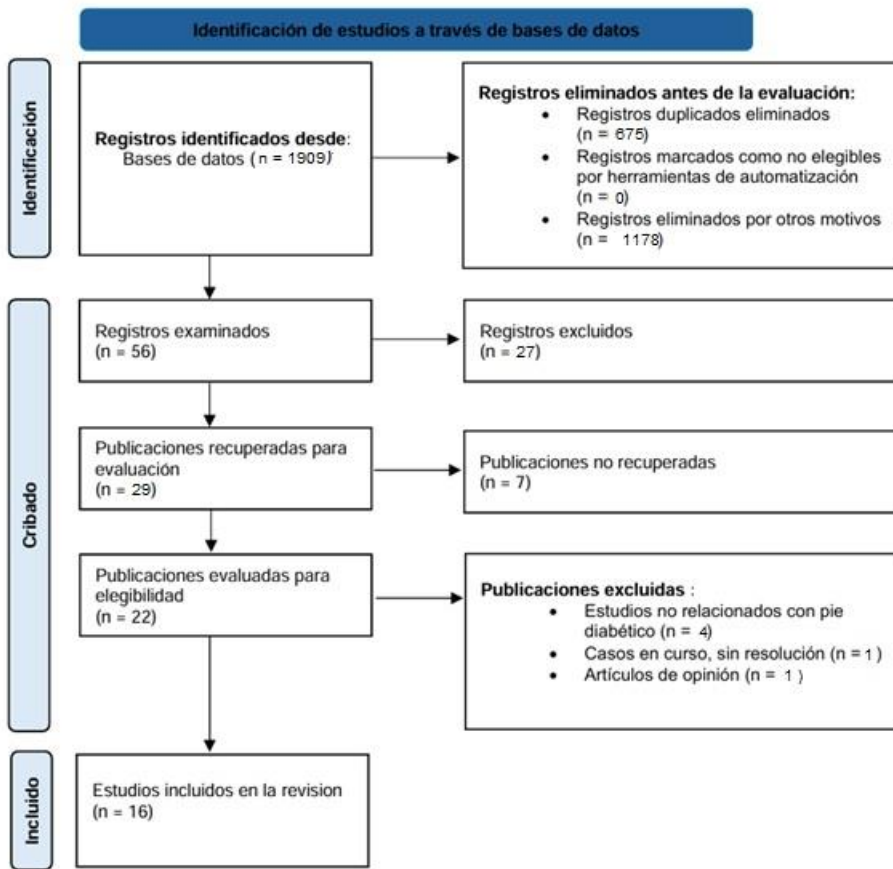


Figura 2. Diagrama de flujo sobre la metodología de búsqueda

Fuente: adaptado de (57)

A partir de una búsqueda inicial en bases de datos, se identificaron 1909 registros de los cuales se excluyeron 1853 reportes debido a que presentaban diagnósticos distintos a IPD o ausencia de terapia fágica. Se seleccionaron 56 artículos para la construcción del cuerpo del texto y posterior a la evaluación de sus resúmenes y resultados, se eligieron 17 que cumplieran con los criterios establecidos para desarrollar las tablas que constituyen la base de esta revisión. Sin embargo, se descartó uno por ser un artículo de revisión sistemática que, aunque cumplía con los criterios de inclusión, aún se encontraba en desarrollo (31).

Tabla 1. Fagoterapia en pacientes con IPD multirresistentes a los antibióticos: series y reportes de caso

Referencia Autor/es Año	Bacterias resistentes a múltiples fármacos	Bacteriófago utilizado en tratamiento	Concentración o dosis	Vía de administración	Pacientes (Número/Género/ Edad)	Historial médico	Efecto del tratamiento
Fish R <i>et al.</i> (43), 2016	<i>S. aureus</i> MRSA	Sb-1	10 ⁷ - 10 ⁸ UFP/mL	Vía tópica	9 de las siguientes edades: 44, 48, 60, 61, 74, 92 años	UPDI y Osteomielitis	El cierre de la herida y cicatrización constante y completa, aunque lenta.
Fish R <i>et al.</i> (44), 2018	<i>S. aureus</i>	Sb-1	4,9 cc	Vía tópica	Mujer caucásica de 63 años	UPDI, Osteomielitis y neuropatía	Las heridas sanaron sin recurrencia, lo que indica un tratamiento exitoso con este único fago estafilocócico, sin terapia antibiótica adicional.
Patel D, <i>et al.</i> (45), 2019	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>K.pneumoniae</i>	Se utilizó un cóctel de fagos personalizado	10 ⁹ UFP/mL	Vía tópica	48 pacientes	UPDI	Cicatrización en 39/48 (81 %) La tasa de cicatrización en los no diabéticos fue del 90,5 % (19/21) y del 74,1 % (20/27) en los diabéticos. Erradicación microbiológica establecida en 48/48 (100 %). Seguridad establecida.
Nadareishvili L <i>et al.</i> (46), 2020	<i>S. aureus</i> , <i>B. cepacia</i> y <i>E. faecalis</i>	Bacteriófago estafilocócico e Intestinal	No se reporta	Vía oral/ vía tópica	Hombre de 69 años	UPDI	La úlcera se curó y cerró, sin recurrencias luego de 1 año del tratamiento.
Paskhalova Yu. <i>S et al.</i> (47), 2022	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i>	Piobacteriófago	No se reporta	Vía tópica/ vía oral	Paciente de 70 años	UPDI y Osteomielitis neuroisquemica, gangrena alta	Después de 14 días de tratamiento fue posible lograr la transición del proceso de la herida a la etapa de cicatrización.
Matthew J. Young <i>et al.</i> (32), 2023	<i>S. aureus</i> MRSA y <i>S. hominis</i>	ISP	≈10 ⁹ UFP/mL	Vía intravenosa	10 pacientes -8 hombres -2 mujeres -La edad media fue de 56,5 años	UPDI	El fago benefició a 8 pacientes: -6 resolución completa -2 beneficio infección por <i>S. aureus</i> (polimicrobiano)* 1 paciente presentó osteomielitis y requirió amputación

1 paciente respuesta
insignificante (polimicrobiano)[†].

Onallah H <i>et al.</i> (48), 2023	<i>S. aureus</i>	Cóctel de fagos TP- 102_101	No se reporta	Vía tópica	-Hombre de 56 años -Hombre de 59 años -Mujer de 67 años	UPDI y Osteomieli tis	Curación completa de los tres pacientes
---	------------------	--------------------------------------	------------------	---------------	--	-----------------------------	--

*Terapia fágica anti estafilocócica en 10 pacientes: †infecciones polimicrobianas predominantemente por
microorganismos no estafilocócica

UPDI úlcera de pie diabético infectado

Nota: no se evidenciaron efectos adversos en ninguno de los estudios analizados

Fuente: elaboración propia

Se identificaron siete artículos que evaluaron la fagoterapia en pacientes con IPD, correspondientes a cuatro series de casos y tres reportes individuales (Tabla 1). Se observó que la aplicación tópica fue la vía más utilizada (cinco estudios), mientras que un estudio empleó la vía intravenosa y otro combinó las vías oral y tópica.

Por otra parte, se visualizó en todas las investigaciones que el microorganismo aislado con mayor frecuencia en las úlceras de estos pacientes fue *S. aureus*; en cuatro de ellos fue el único patógeno identificado. En tres estudios se reportaron infecciones polimicrobianas con la presencia de *P. aeruginosa*, *E. coli*, *P. mirabilis* y otras enterobacterias.

Los resultados de la eficacia de la fagoterapia fueron variables. En las series de casos, que sumaron un total de 48 pacientes, se observó una tasa de cicatrización del 73,6 % (33 pacientes) entendida como la curación de la úlcera y la ausencia de signos de infección. Sin embargo, la presencia de infecciones polimicrobianas, en especial aquellas que incluían bacterias multirresistentes, representó un desafío para el tratamiento con el fago ISP (específico para *S.*

aureus) (32), el fago Sb-1 (43) y el cóctel de fagos (45), lo que limitó la resolución completa en el 21,7 % de los casos. El 4,3 % reportó beneficios clínicos como mejoría de los signos de infección y disminución de la tasa de amputación de la extremidad sin alcanzar la cicatrización completa (32,43,45). Por otro lado, los tres reportes de casos individuales en los que se utilizaron el fago Sb-1 (44), el bacteriófago estafilococo e Intesti (46) y el piobacteriófago (47), mostraron una eficacia del 100 % según los criterios clínicos, de laboratorio e imagenológicos.

Tabla 2. Fagoterapia en modelos murinos con úlceras de pie diabético inducidas o en combinación con antibióticos

Referencia Autor(es) y año	Bacterias resistentes a múltiples fármacos	Bacteriófago utilizado en tratamiento	Concentración utilizada	Vía de administración	Murinos (Número/Género/Edad)	Historial médico	Efecto del tratamiento
Huon J <i>et al.</i> (35), 2020	<i>S. aureus</i>	PN 1815 PN1957	10 ⁵ UFP/mL	Vía tópica	Varios ratones Swiss hembra de 10 semanas de edad	Se genera UPDI*	Reporta un impacto clínico y microbiológico superior con el uso de bacteriófagos, en comparación con el tratamiento oral de antibióticos convencional.
Garede w L <i>et al.</i> (49) 2020	<i>S. aureus</i>	Cóctel de fagos AB-SA01	7,9 log10 UFP	Vía tópica	21 ratones	No aplica	El recuento de bacterias en los días 5, 7 y 10 de la infección mostró una disminución significativa en todos los ratones tratados con fagos y vancomicina.
Albac S <i>et al.</i> (34), 2020	<i>S. aureus</i>	Tres bacteriófagos líticos	10 ⁸ - 10 ⁹ PFU	Vía intraarticular/intra venosa	-60 ratones con diabetes -80 ratones sin diabetes	Se genera UPDI	El conjunto de bacteriófagos fue más activo que el linezolid, que no logró resolver la infección.

Mohamed A et al. (33), 2022	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. variicola</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i>	S2, PS1, K4, C3 Pr2	10 ¹² UFP/mL	Vía Intraperitoneal/vía tópica	45 ratones	No aplica	El cóctel de fagos tuvo un efecto superior a la ceftriaxona en los parámetros de cicatrización de heridas.
-----------------------------	---	---------------------	-------------------------	--------------------------------	------------	-----------	--

*UPDI: úlcera de pie diabético infectado

Nota: no se evidenciaron efectos adversos en ninguno de los estudios analizados

Fuente: elaboración propia

Se revisaron cuatro estudios que correspondían a ensayos realizados en modelos murinos diabéticos, en los cuales se generaron lesiones infectadas con microorganismos aislados de úlceras de pacientes con IPD (Tabla 2). Estos modelos fueron tratados mediante cócteles de fagos de forma aislada o combinada con antibióticos. De los estudios analizados, tres se centraron exclusivamente en infecciones por *S. aureus* y solo un estudio evaluó la eficacia de la fagoterapia en infecciones polimicrobianas, incluyendo microorganismos asociados frecuentemente como *P. aeruginosa*, *E. coli* y *Proteus* (33).

La vía de administración más utilizada en estos ensayos fue la tópica y solo un estudio combinó las vías intravenosa y tópica para evaluar el impacto en la microbiota intestinal de los ratones (35). En el tratamiento con fagos se evidenció un menor impacto sobre la microbiota intestinal en comparación con la terapia antibiótica (amoxicilina o clavulanato). Sin embargo, la fagoterapia se evaluó únicamente por vía tópica, mientras que la terapia antibiótica se administró por vía oral (35).

En todos los estudios se compararon los efectos de la fagoterapia y del tratamiento antibiótico en relación con la cicatrización de las heridas; asimismo, se evaluaron criterios clínicos como la purulencia, la formación de tejido de granulación, el cierre de la herida y una disminución de la carga bacteriana con la fagoterapia. El estudio de Huon *et al.* (35), mostró una menor tasa de supervivencia en los modelos tratados con terapia combinada (86 %) en comparación con aquellos sometidos a terapia antibiótica (92 %) o fágica (93 %) de forma aislada. En la investigación realizada por Albac *et al.*, se comparó el tratamiento con fagoterapia frente a antibióticos (linezolid) en modelos infectados con y sin diabetes, y se encontró que en los modelos sin diabetes no hubo diferencias significativas en la eficacia de ambos tratamientos, pero en los ratones diabéticos la terapia antibiótica resultó ineficaz mientras que la fagoterapia fue exitosa (34).

Los resultados de la revisión indican que, aunque se ha evaluado la fagoterapia combinada con antibióticos en los modelos murinos, no existen ensayos clínicos en pacientes que aborden este tema, lo que limita la comprensión del potencial terapéutico de los fagos cuando se combinan con otras estrategias. Respecto a la prevalencia bacteriana, se confirma la predominancia de *S. aureus* en las IPD, así como la presencia recurrente de *P. aeruginosa*, un hallazgo que concuerda con estudios previos y que marca una pauta para futuras investigaciones.

Tabla 3. Bacteriófagos y sus derivados para la lisis y degradación de biopelículas en cepas bacterianas

Autor(e s)	Bacteri as resisten tes a múltipl es fármac os	Bacteriófag o utilizado en tratamiento	Concentr ación utilizada	Vía de admin istraci ón	Aislamiento	Historial médico	Efecto del tratamiento

Taha O <i>et al.</i> (39), 2018	<i>Klebsiella</i> <i>spp.</i> , <i>Proteus</i> <i>spp.</i> y <i>E. coli</i>	ZCKP1	10 ⁸ PFU/mL	Ensay o <i>in</i> <i>vitro</i>	Aislamiento os clínicos	UPDI	El fago ZCKP1 es altamente efectivo para reducir los recuentos de <i>K. pneumoniae</i> y otros miembros de <i>Enterobacteriaceae</i> .
Wrafy F <i>et al.</i> (40), 2019	<i>P. aeruginosa</i>	Proteína fágica, PA- PP	10 ⁹ UFP /mL	Ensay o <i>in</i> <i>vitro</i>	Aislamiento os clínicos	UPDI	Por medio del monitoreo espectrofotométrico de bacterias incubadas con proteína PA-PP, se reveló que el crecimiento de PAR50 se detuvo.
Plumet L <i>et al.</i> (36), 2023	<i>S. aureus</i> <i>S. lugdunensis</i> <i>S. pettenkofferi</i> <i>S. caprae</i>	SAVM01 a SAVM06	10 ⁷ UFP/mL	Ensay o <i>in</i> <i>vitro</i>	Aislamiento os clínicos	UPDI	Los kayvirus demostraron una capacidad para infectar casi todas las cepas clínicas de <i>S. aureus</i> resistente a múltiples fármacos y mostraron solo una actividad menor en CoNS*.
Manoharadas S <i>et al.</i> (37), 2023	<i>S. aureus</i> y <i>E. faecalis</i>	Proteína química BP404 y P16-17/100 del bacteriófago o φ44AHJD	5 µg/mL	Ensay o <i>in</i> <i>vitro</i>	Aislamiento os clínicos	<i>S. aureus</i> aislado de la ubre de una vaca con mastitis bovina y <i>E. faecalis</i> UPDI	Se evidenció que el uso de enzimbióticos a base del bacteriófago φ44AHJD causó alteración de las biopelículas y la muerte de las bacterias incrustadas en la biopelícula, en más del 90 % en las 3 horas posteriores al tratamiento.
Garede w L <i>et al.</i> (38), 2024	<i>S. aureus</i> y <i>P. aeruginosa</i>	Cócteles de fagos AB- SA01 y AB-PA01	1,7 ¹⁰ UFP/mL	Ensay o <i>in</i> <i>vitro</i>	91 aislamiento s clínicos	UPDI	El 75 % de los aislados de <i>S. aureus</i> eran susceptibles a cada fago y al cóctel de fagos AB- SA01.

*(CoNS) estafilococos coagulasa negativos

UPDI úlcera de pie diabético infectado

Fuente: elaboración propia

Se identificaron cinco ensayos *in vitro* donde se evaluaba la capacidad de los bacteriófagos y sus derivados para generar lisis y degradación de la biopelícula en cepas bacterianas multirresistentes, aisladas de muestras de úlceras de pacientes con IPD (Tabla 3). De estos, tres

estudios tenían aislados de *S. aureus* (37-39), dos incluyeron *P. aeruginosa* (38,40), mientras que otro reportaba *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis* y otras bacterias Gram negativas (39).

Por otro lado, tres estudios se enfocaron en demostrar la eficacia de los bacteriófagos para lisar cepas bacterianas por medio de fagos pertenecientes a la subfamilia *stephanstirmvirinae* del género *Phapecoetavirus* (39), el fago SAVM de la familia *herelleviridae* y género *Kayvirus* (36), y el cóctel de fagos de la familia *lindbergviridae* del género *Pbunavirus* (38). De los anteriores, el estudio que utilizó el fago ZCKP1 (39) redujo los recuentos de *Klebsiella pneumoniae* y otras enterobacterias; además, mostró lisis en 15/21 de los aislados de *K. pneumoniae*, 5/18 aislados de *P. mirabilis* y 9/30 aislados de *E. coli*. Por otra parte, un estudio evaluó seis fagos que mostraron actividad lítica en 5/8 aislados contra *S. aureus* (36); sin embargo, ningún fago infectó géneros bacterianos distintos a *Staphylococcus*. Otra investigación mostró resultados más favorables ya que de seis fagos, el AB-SA01 logró lisis total de 96 % (45/47) de los aislados contra *S. aureus*, aunque se encontraron dos aislados clínicos de *S. aureus* que fueron resistentes a todos los fagos (38).

En cuanto a los derivados de los fagos, un estudio observó que las proteínas fágicas presentan especificidad para distintas cepas; por ejemplo, la proteína PA-PP de la familia de las serina proteasas, mostró alta sensibilidad contra las cepas de *P. aeruginosa* PAR50, pero no afectó a PAR21 (40). Otro estudio comparó la proteína quimérica P16-17/100 y BP404: la primera eliminó más del 90 % de células de *S. aureus* en 15 minutos, mientras que BP404 logró un efecto similar en 1 hora.

La degradación de biopelículas se ha evaluado únicamente en estudios *in vitro*, lo cual resalta la necesidad de investigar este efecto en modelos animales o humanos dada su relevancia clínica en infecciones crónicas. Aunque un estudio *in vitro* reportó resistencia bacteriana a la

fagoterapia, no se investigaron los mecanismos subyacentes de dicha resistencia, un área crucial que ha de explorarse previo a la implementación de este tratamiento en humanos.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de esta revisión reflejan el creciente interés por la fagoterapia como alternativa para tratar IPD, particularmente en el contexto de la resistencia a los antimicrobianos. Si bien el número de estudios clínicos disponibles es limitado y se centra en reportes y series de casos, los resultados preliminares sugieren una eficacia potencial que varía según el diseño del estudio y de los parámetros de evaluación empleados, en especial frente a infecciones causadas por *S. aureus*, que es el patógeno aislado con más frecuencia en estas lesiones. Sin embargo, la presencia de infecciones polimicrobianas continúa siendo un desafío, ya que limita la eficacia de fagos específicos y destaca la necesidad de desarrollar cócteles más amplios o terapias combinadas que puedan abordar esta complejidad microbiana.

Los ensayos en modelos murinos aportan evidencia adicional sobre la utilidad de la fagoterapia y demuestran su capacidad para reducir la carga bacteriana y mejorar la cicatrización, incluso en contextos donde los antibióticos resultan ineficaces. La observación de un efecto reducido sobre la microbiota intestinal en animales tratados con fagos, frente a los que recibieron antibióticos, es especialmente relevante en términos de seguridad y abre nuevas líneas de investigación en torno a los efectos colaterales del tratamiento.

A pesar de los resultados positivos persisten importantes limitaciones: la mayoría de las investigaciones *in vivo* se centran en infecciones por *S. aureus*, mientras que la eficacia de la fagoterapia frente a patógenos Gram negativos comunes en IPD como *P. aeruginosa* o *E. coli*, ha sido poco explorada en modelos animales. Aunque hubo un reporte de resistencia a la fagoterapia,

los mecanismos moleculares responsables de esta no se han estudiado lo suficiente, hecho que representa una barrera crítica para el desarrollo seguro de la fagoterapia. Asimismo, la falta de ensayos clínicos controlados y aleatorizados también impide establecer recomendaciones sólidas sobre su eficacia, seguridad y aplicabilidad, tanto de forma aislada como en combinación con otros tratamientos.

En relación con estas limitaciones, resulta pertinente considerar el tamaño muestral, ya que esta revisión identificó series y reportes de casos en los que el mayor número de pacientes incluidos fue de 10 (32). El uso de muestras pequeñas limita la validez estadística de los hallazgos, puede introducir sesgos y dificulta la evaluación rigurosa de la eficacia y la seguridad del tratamiento. Estos factores destacan la necesidad de realizar ensayos clínicos con un tamaño muestral adecuado, que permita obtener resultados estadísticamente significativos y clínicamente relevantes.

Adicionalmente, un estudio realizado en ratones observó una mayor supervivencia en los modelos tratados con fagoterapia individual (93 %) que en aquellos tratados con fagoterapia combinada con antibióticos (86 %). Este resultado posiblemente se relaciona con que el antibiótico utilizado (amoxicilina + ácido clavulánico) no es la primera elección para tratar infecciones multirresistentes (45,46), por lo que se requieren más estudios que evalúen la combinación correcta de antibióticos y fagos para lograr una sinergia exitosa en el tratamiento.

La formación de biopelículas favorece la resistencia bacteriana frente al tratamiento antibiótico y forma parte de la fisiopatología de las IPD, lo cual lleva a graves desenlaces como la osteomielitis y amputación. Los estudios mostraron las ventajas de la fagoterapia respecto a la erradicación de la formación de biopelículas (37), lo que resulta en una cicatrización más rápida y en la prevención de complicaciones fatales; esta capacidad se debe en gran medida a las enzimas

producidas por los fagos, las cuales descomponen la matriz de la biopelícula, debilitando su estructura y provocando la lisis de las células bacterianas (42).

Entre estas enzimas, las endolisinas se encargan de degradar la pared celular bacteriana facilitando su lisis y la liberación de nuevos viriones; la despolimerasa ayuda a degradar la matriz de la biopelícula (41) y el uso de proteínas puede inhibir la replicación bacteriana (42). Los estudios sobre la degradación de biopelículas con fagoterapia se han limitado a modelos *in vitro*, por lo que se requieren más investigaciones en modelos animales y humanos para validar estos resultados y su aplicabilidad clínica. Además, el uso de bacteriófagos con otros antimicrobianos puede potenciar los resultados del tratamiento y evitar el desarrollo de resistencia a antibióticos y fagos (50,51).

Para avanzar en la implementación de la fagoterapia en estudios clínicos es necesario superar desafíos regulatorios, científicos y logísticos. Actualmente, muchos países, y en particular Colombia, carecen de un marco normativo específico que regule el uso clínico de bacteriófagos. La escasez de evidencia clínica acentúa esta limitación por el tamaño reducido de muestras, la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, y la falta de estandarización en cuanto a dosis y vías de administración (52). Igualmente, la implementación clínica enfrenta barreras como el acceso a formulaciones fágicas de calidad estandarizada, la necesidad de producción bajo Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y la ausencia de bancos fágicos certificados. El desarrollo terapéutico también requiere una caracterización exhaustiva de los fagos utilizados, la validación preclínica, los ensayos clínicos controlados y los mecanismos de farmacovigilancia. A nivel regulatorio, es fundamental comprender la vía de aprobación aplicable en cada país dado que los fagos pueden ser clasificados como medicamentos, productos en investigación o dispositivos médicos según su uso y jurisdicción.

Finalmente, la implementación responsable de la fagoterapia exige abordar consideraciones éticas y garantizar la protección de la propiedad intelectual (53-55). Superar estos obstáculos requerirá esfuerzos coordinados entre investigadores, agencias regulatorias, centros de producción biotecnológica y el sistema de salud nacional. En este sentido, el desarrollo de ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, con control de dosis y seguimiento a largo plazo, representa un paso clave para consolidar la fagoterapia como una alternativa terapéutica segura, eficaz y viable para pacientes con infecciones multirresistentes (56).

CONCLUSIÓN

La evidencia disponible sugiere que la fagoterapia representa una alternativa prometedora para el tratamiento de infecciones del pie diabético, ya que ofrece beneficios frente a limitaciones de la terapia antibiótica convencional, como lo son la resistencia antimicrobiana y la persistencia de biopelículas. Sus mecanismos de acción basados en la lisis bacteriana específica y la producción de enzimas capaces de degradar biopelículas, favorecen una cicatrización más rápida y reducen complicaciones graves como la osteomielitis o la amputación. No obstante, la falta de ensayos clínicos controlados, el tamaño muestral reducido y la limitada estandarización en aspectos como dosis, vías de administración y combinación con antibióticos, restringen la solidez de las recomendaciones actuales. Para consolidar su aplicabilidad clínica se requiere avanzar en estudios preclínicos y clínicos de mayor escala, así como superar barreras regulatorias y logísticas que permitan garantizar su producción, seguridad y eficacia.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no manifiestan ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Anand-Mariadoss A, Subramaniyan-Sivakumar A, Chang-Hun L, Sung-Jae K. Diabetes mellitus and diabetic foot ulcer: Etiology, biochemical and molecular based treatment strategies via gene and nanotherapy. Biomed Pharmacother [Internet]. 2022;151(113134). <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113134>
2. Arias-Rodríguez F, Jiménez-Valdiviezo M, Ríos-Criollo K, Murillo-Araujo G, Toapanta-Allauca D, Rubio-Laverde K, et al. Pie diabético. Actualización en diagnóstico y tratamiento. Revisión bibliográfica. Angiología [Internet]. 2023;75(4):242-258. <https://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00474>
3. van-Netten J, Bus S, Apelqvist J, Lipsky B, Hinchliffe R, Game F, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. Diabetes metabolism [Internet]. 2020;36(S1): e3268. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3268>
4. McDermott K, Fang M, Boulton A, Selvin E, Hicks C. Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. Diabetes Care [Internet]. 2023;46(1):209-221. <https://doi.org/10.2337/dci22-0043>
5. Cascante-Serrano D, Segura-Retana E, Ramírez-Cardoce M. Infecciones óseas en el Pie Diabético: reporte de la microbiología. Acta Med Costarric [Internet]. 2021;63(4):210-216. <http://dx.doi.org/10.51481/amc.v63i4.1211>
6. Talaya-Navarro E, Tarraga-Marcos L, Madrona-Marcos F, Romero-de Avila JM, Tárraga-López P. Prevención de amputaciones relacionadas con el pie diabético. J

Negat No Posit Results [Internet]. 2022;7(2). Disponible en:
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2529-850X2022000200005

7. Macdonald K, Boeckh S, Stacey H, Jones J. The microbiology of diabetic foot infections: a meta-analysis. BMC Infect Dis [Internet]. 2021;21(770).
<https://doi.org/10.1186/s12879-021-06516-7>
8. Mamdoh H, Hassanein KM, Eltoony LF, Khalifa WA, Hamed E, Alshammari TO, et al. Clinical and Bacteriological Analyses of Biofilm-Forming Staphylococci Isolated from Diabetic Foot Ulcers. Infect Drug Resist [Internet]. 2023;16:1737—1750.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S393724>
9. García A, Martínez C, Juárez RI, Téllez R, Paredes MA, Herrera MdR, et al. Resistencia a la meticilina y producción de biopelícula en aislamientos clínicos de Staphylococcus aureus y Staphylococcus coagulasa negativa en México. Rev Instit Nac Salud [Internet]. 2019;39(3):213-523. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4131>
10. Peng Q, Tang X, Dong W, Sun N, Yuan W. A Review of Biofilm Formation of Staphylococcus aureus and Its Regulation Mechanism. Antibiotics [Internet]. 2023;12(1). <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010012>
11. Mottola C, Matias CS, Mendes JJ, Melo-Cristino J, Tavares L, Cavaco-Silva P, et al. Susceptibility patterns of Staphylococcus. BMC Microbiology [Internet]. 2016;16(119). <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0737-0>
12. Parsa H, Samani S. Microbiological Features and Risk Factors in Patients With Diabetic Foot Ulcers. Wounds [Internet]. 2015;27(11):308-12. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26574753/>

13. Zhang S, Li S, Huang J, Ding X, Qiu Y, Luo X, et al. Gram-Negative Bacteria and Lipopolysaccharides as Risk Factors for the Occurrence of Diabetic Foot. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2023;108(10):2604–2614. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad178>
14. Muñoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2016;63(10):560-568. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.008>
15. Segovia-Coronel N, Mereles E, Gottardi-Aguirre G, Marques-Ramos W, Viana C, Porto G, et al. Infecciones bacterianas en pacientes con Pie Diabético. *Rev Salud Pública Parag* [Internet]. 2017;7(2). <http://dx.doi.org/10.18004/rspp.2017.diciembre.9-13>
16. Organización Panamericana de la Salud. Patógenos multirresistentes que son prioritarios para la OMS [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-patogenos-multirresistentes-que-son-prioritarios-para-oms>
17. Organización Panamericana de la salud. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. OPS; 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/resistencia-antimicrobianos>
18. Abdul-Halim O, Kotey FCN, Odoom A, Darkwah S, Yeboah RK, Dayie NTKD, et al. The Potential of Bacteriophage-Antibiotic Combination Therapy in Treating Infections with Multidrug-Resistant Bacteria. *Antibiotics* [Internet]. 2023;12(8):1329. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12081329>

19. Aranaga C, Pantoja LD, Martínez EA, Falco A. Phage Therapy in the Era of Multidrug Resistance in Bacteria: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(9):4577. <https://doi.org/10.3390/ijms23094577>
20. Ackermann HW. Classification of bacteriophages. In: Calendar R, Abedon ST, editor. *The Bacteriophages*. 2nd. New York: Oxford University Press; 2005. Available from: <https://academic.oup.com/book/52769/chapter-abstract/421863216?redirectedFrom=fulltext>
21. Fernández L, Gutiérrez D, Rodríguez A, García P. ¿Que sabemos de? Los bacteriófagos. Los virus que combaten infecciones. CSIC y Catarata; 2020.
22. Principi N, Silvestri E, Esposito S. Advantages and Limitations of Bacteriophages for the Treatment of Bacterial Infections. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019;10(513). <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00513>
23. Diallo K, Dublanchet A. A Century of Clinical Use of Phages: A Literature Review. *Antibiotics* [Internet]. 2023;12(4):751. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040751>
24. Mishra V, Bankar N, Tiwade Y, Ugemuge S. How Phage Therapy Works, Its Advantages and Disadvantages: Mini Review. *J Pure Appl Microbiol* [Internet]. 2024;18(1):177-184. <https://doi.org/10.22207/JPAM.18.1.49>
25. Zhang M, Zhang T, Yu M, Chen YL, Jin M. The Life Cycle Transitions of Temperate Phages: Regulating Factors and Potential Ecological Implications. *Viruses* [Internet]. 2022;14(9):1904. <https://doi.org/10.3390/v14091904>

26. Borrego JJ. ¿Se comunican los virus? Encuentros Biol [Internet]. 2019;12(168)6-7. Disponible en. <https://revistas.uma.es/index.php/enbio/article/view/17471>
27. Cenens W, Makumi A, Tesfazgi-Mebrhatu M, Lavigne R, Aertsen A. Phage–host interactions during pseudolysogeny. Bacteriophage [Internet]. 2013;3(1):e25029. <https://doi.org/10.4161/bact.25029>
28. Makky S, Dawoud A, Safwat A, Abdelsattar A, Rezk N, El-shibiny A. The bacteriophage decides own tracks: When they are with or against. Curr Res Microb Sci [Internet]. 2021;2:100050. <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2021.100050>
29. Mäntynen S, Laanto E, Oksanen HM, Poranen MM, Díaz-Muñoz SL. Black box of phage–bacterium interactions: exploring alternative phage infection strategies. Open Biol [Internet]. 2021;11(9):210188. <https://doi.org/10.1098/rsob.210188>
30. Lozano C, Torres C. Actualización en la resistencia antibiótica en Gram positivos. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2017;35(S1):2-8. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(17\)30028-9](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(17)30028-9)
31. Duplessis CA, Biswas B. A Review of Topical Phage Therapy for Chronically Infected Wounds and Preparations for a Randomized Adaptive Clinical Trial Evaluating Topical Phage Therapy in Chronically Infected Diabetic Foot Ulcers. Antibiotics [Internet]. 2020;9(7):377. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9070377>
32. Young MJ, Hall LM, Merabishvilli M, Pirnay JP, Clark JR, Jones JD. Phage Therapy for Diabetic Foot Infection: A Case Series. Clin Ther [Internet]. 2023;45(8):797-801. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.06.009>

33. Mohamed-Ghanaim A, Abdulaziz-Foad M, Zakaria-Gomaa E, El-DougDoug K, Eldidamony-Mohamed G, Hamed-Arisha A, et al. Bacteriophage therapy as an alternative technique for treatment of multidrug-resistant bacteria causing diabetic foot infection. *Int Microbiol* [Internet]. 2022;26(2):343–359. <https://doi.org/10.1007/s10123-022-00293-2>
34. Albac S, Medina M, Labrousse D, Hayez D, Bonnot D, Anzala N, et al. Efficacy of Bacteriophages in a Staphylococcus aureus Nondiabetic or Diabetic Foot Infection Murine Model. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2020;64(2). <https://doi.org/10.1128/aac.01870-19>
35. Huon JF, Montassier E, Leroy AG, Grégoire M, Vibet MA, Caillon J, et al. Phages versus Antibiotics To Treat Infected Diabetic Wounds in a Mouse Model: a Microbiological and Microbiotic Evaluation. *mSystems* [Internet]. 2020;5(6). <https://doi.org/10.1128/msystems.00542-20>
36. Plumet L, Morsli M, Ahmad-Mansour N, Clavijo-Coppens F, Berry L, Sotto A, et al. Isolation and Characterization of New Bacteriophages against Staphylococcal Clinical Isolates from Diabetic Foot Ulcers. *Viruses* [Internet]. 2023;15(12):2287. <https://doi.org/10.3390/v15122287>
37. Manoharadas S, Ahmad N, Altaf M, Fahad-Alrefaei A, Al-Rayes BF. An Enzybiotic Cocktail Effectively Disrupts Preformed Dual Biofilm of Staphylococcus aureus and Enterococcus faecalis. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2023;16(4):564. <https://doi.org/10.3390/ph16040564>

38. Garedew-Kifelew L, Warner MS, Morales S, Gordon DL, Thomas N, Mitchell JG, et al. Lytic activity of phages against bacterial pathogens infecting diabetic foot ulcers. *Sci Rep* [Internet]. 2024;14(3515). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53317-4>
39. Taha OA, Connerton PL, Connerton IF, El-Shibiny. Bacteriophage ZCKP1: A Potential Treatment for *Klebsiella pneumoniae* Isolated From Diabetic Foot Patients. *Front Microbiol* [Internet]. 2018;9(2127). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02127>
40. Al-Wrafiy F, Brzozowska E, Górska S, Drab M, Strus M, Gamian A. Identification and characterization of phage protein and its activity against two strains of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9(13487). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50030-5>
41. Serrano-Romero J. Los bacteriófagos como alternativa terapéutica a los antibióticos [Tesis]. Sevilla; Universidad de Sevilla. 2020. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/103482/SERRANO%20ROMERO%20JOSE%20MARIA.pdf?sequence=1>
42. Narayanan M, Kumar A, Verma GK, Bairwa A, Mirza AA, Goyal B. Efficacy of Bacteriophages in Wound Healing: An. *Cureus* [Internet]. 2024;16(10):e71542. <https://doi.org/10.7759/cureus.71542>
43. Fish R, Kutter E, Wheat G, Blasdel B, Kutateladze M, Kuhl S. Bacteriophage treatment of intransigent diabetic toe ulcers: a case series. *J Wound Care* [Internet]. 2016;25(7). <https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.Sup7.S27>

44. Fish R, Kutter E, Wheat G, Blasdel B, Kutateladze m, Kuhl S. Resolving Digital Staphylococcal Osteomyelitis Using Bacteriophage—A Case Report. *Antibiotics* [Internet]. 2018;7(4):87. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7040087>
45. Patel DR, Bhartiya SK, Kumar R, Shukla VK, Nath G. Use of Customized Bacteriophages in the Treatment of Chronic Nonhealing Wounds: A Prospective Study. *Int J Low Extrem Wounds* [Internet]. 2019;20(1):37-46. <https://doi.org/10.1177/1534734619881076>
46. Nadareishvili L, Hoyle N, Nakaidze N, Nizharadze D, Kutateladze M, Balarjishvili N, et al. Bacteriophage Therapy as a Potential Management Option for Surgical Wound Infections. *PHAGE* [Internet]. 2020;1(3). <https://doi.org/10.1089/phage.2020.0010>
47. Paskhalova YS. Strategy of complex treatment of the neuroischemic form of diabetic foot syndrome in critical ischemia and in presence of resistant. *Wounds Wound Infect* [Internet]. 2022;9(3):40-47. <https://doi.org/10.25199/2408-9613-2022-9-3-38-45>
48. Onallah H, Hazan R, Nir-Paz R, Israeli Phage Therapy Center (IPTC) Study Team. Compassionate Use of Bacteriophages for Failed Persistent Infections During the First 5 Years of the Israeli Phage Therapy Center. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2023;10(5). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad221>
49. Garedew-Kifelew L, 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 Microbiology* [Internet]. 2020;20(204). <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01891-8>

50. Hatfull GF, Dedrick RM, Schooley RT. Phage Therapy for Antibiotic-Resistant Bacterial Infections. *Annu Rev Med* [Internet]. 2022;27;73:197-211. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34428079/>
51. Ferriol-González C, Domingo-Calap P. Fagos como herramientas biomédicas contra superbacterias. *Rev Genet Med Genom* [Internet]. 2022;6(06). Disponible en: https://genotipia.com/revista_gm/gmgrev29-fagos-bacterias
52. Nale JY, Clokie MR. Preclinical data and safety assessment of phage therapy in humans. *Curr Opin Biotechnol* [Internet]. 2021;68:310-317. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.03.002>
53. Shilpa-Deshpande K, Pramila D, Nisha S, Sadhana S. Navigating Regulatory Frameworks and Compliances for Bacteriophages as Therapeutic Agents. *Curr Pharm Biotechnol* [Internet]. 2024;20(3):334-346. <https://doi.org/10.2174/0113892010347488250113171505>
54. Pirnay JP, Merabishvili M, De Vos D, Verbeken G. Bacteriophage production in compliance with regulatory requirements. *Methods Mol. Biol* [Internet]. 2023; 2734: 89-115. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3523-0_6
55. Lucas S, Ailani J, Smith TR, Abdrabboh A, Xue F, Naveta MS. Pharmacovigilance: reporting requirements throughout a product's lifecycle. *Ther Adv Drug Saf* [Internet]. 2022;13. <http://dx.doi.org/10.1177/20420986221125006>
56. Palma M, Qi B. Advancing Phage Therapy: A Comprehensive Review of the Safety, Efficacy, and Future Prospects for the Targeted Treatment of Bacterial Infections. *Infect. Dis* [Internet]. 2024;16(6):1127-1181. <https://doi.org/10.3390/idr16060092>
57. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021;372(71). <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>