

# Eficacia de los bacteriófagos para el tratamiento de infecciones recalcitrantes: reportes de casos modernos

Juan Martín Talavera-González,<sup>1</sup> Martín Talavera-Rojas,<sup>2</sup> Nydia Edith Reyes-Rodríguez,<sup>3</sup> Vicente Vega-Sánchez,<sup>4</sup> Celene Salgado-Miranda<sup>5</sup>

## Efficacy of bacteriophages for the treatment of recalcitrant infections: modern case reports

Recibido: 27 de abril de 2023  
Aceptado: 12 de junio de 2023

### Resumen

Con el surgimiento de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y cepas bacterianas resistentes a múltiples fármacos existe una necesidad médica urgente para el tratamiento eficaz de múltiples infecciones de origen bacteriano. Los bacteriófagos, desde su descubrimiento a principios del siglo XX, fueron reconocidos como una propuesta terapéutica para enfrentar infecciones generadas por bacterias; algunos gobiernos y compañías farmacéuticas comienzan a reevaluar el uso terapéutico de estos “comedores de bacterias”. Sin embargo, existe poca revisión bibliográfica sobre la aplicación clínica de los fagos. En este trabajo, se revisan algunos informes modernos de la aplicación de la terapia fágica para el tratamiento exitoso de infecciones ocasionadas por bacterias formadoras de biopelículas en las que la terapia con antibióticos ha fallado. También se mencionan empresas e institutos internacionales que comercializan, investigan y desarrollan productos con fagos para uso humano. La terapia con fagos ofrece una alternativa prometedora para combatir las bacterias multiresistentes y reducir las infecciones letales. Los nuevos conocimientos sobre la seguridad y la eficacia de los fagos son cruciales para comprender mejor su aplicación.

### PALABRAS CLAVE

Terapia, clínica, multiresistencia, antibióticos.

### Abstract

With the current arise of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL) and multidrug-resistant bacterial strains, there is an urgent medical need for the effective treatment of multiple bacterial infections. The bacteriophages, since their discovery in the early of the 20th century, were recognized as a promising therapeutic proposal to face infections generated by bacteria; some governments and pharmaceutical companies began to reexamine the therapeutic value of these “bacteria eaters”. However, there is little literature review on the clinical application of phages. Here, we review modern reports of the application of phage therapy for the successful treatment of several recalcitrant infections due to biofilm-forming multidrug-resistant bacteria in which antibiotic therapy has failed. We also mention international companies and institutes that market, research and develop phage products for human use. Phage therapy offers a promising alternative to fight multidrug-resistant bacteria and reduce lethal infections; new knowledge about the safety and efficacy of phages is crucial to further understanding their application.

### KEY WORDS

Therapy, clinical, multiresistance, antibiotics.

<sup>1</sup>Universidad Autónoma del Estado de México, México. E-mail: jmtalaverag001@profesor.uaemex.mx ORCID: 0000-0002-6579-2251 <sup>2</sup>Universidad Autónoma del Estado de México, México. ORCID: 0000-0003-0908-985X <sup>3</sup>Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México. ORCID: 0000-0002-4307-8161 <sup>4</sup>Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México. ORCID: 0000-0003-3466-8677 <sup>5</sup>Universidad Autónoma del Estado de México, México. ORCID: 0000-0001-8014-241X

## Introducción

En años recientes, las organizaciones sanitarias internacionales y gobiernos han lanzado una llamada de emergencia, advirtiendo de las serias y catastróficas consecuencias que pueden acarrear las bacterias multirresistentes en el sector salud, complicando el proceso de tratamiento del paciente con una posible muerte.<sup>1</sup> Para dar solución a este problema de salud, ha resurgido un interés centrado en un tratamiento alternativo, y la fagoterapia es una opción atractiva para ello.<sup>2</sup> Los bacteriófagos o fagos son asesinos naturales que se dirigen específicamente a bacterias, por esta propiedad tienen un valor imprescindible desde el punto de vista médico.<sup>3</sup> En años recientes se ha incrementado el reporte de múltiples casos exitosos usando los fagos con fin terapéutico, mejorando la calidad de vida del paciente y erradicando el patógeno cuando la terapia antibiótica no es eficaz.<sup>4</sup>

## Institutos y compañías farmacéuticas que desarrollan y comercializan productos fágicos

Compañías ubicadas en Estados Unidos de América (Locus Bioscience, Armata Pharmaceuticals, Intralytix, etc.) y países de Europa Occidental (Pherecydes Pharma, Technophage, Bohemia Pharm) mantienen en evaluación preclínica y clínica, productos fágicos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) y desarrollados bajo los estándares de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP's, por sus siglas en inglés)<sup>5</sup> que son usados para el tratamiento de infecciones osteoarticulares, respiratorias, urinarias; úlceras crónicas; bacteremias; etc. relacionadas con *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella* spp, etc. multirresistentes. Otras compañías ubicadas en Europa Oriental aplican localmente preparaciones fágicas personalizadas, que también comercializan al extranjero para usarse en tratamientos compasivos según la Declaración de Helsinki,<sup>6</sup> así mismo, diversos organismos como el Instituto Eliava y el Centro de Terapia Fágica (ubicados en Georgia) o el Instituto Ludwik Hirszfeld de Inmunología y Terapia Experimental (ubicado en Polonia) reciben pacientes de todo el mundo para ser tratadas con fagos, reportando una mejoría significativa en más de 95 % de personas atendidas.<sup>7</sup>

De 62 productos fágicos revisados con fines terapéuticos en humanos, 68 % son comercializados, 15 % han recibido aprobación por la FDA como Nuevo Fármaco en Investigación (IND, por sus siglas en inglés), 8 % son evaluados en ensayos clínicos sin aprobación de FDA, 7 % son candidatos para una valoración clínica y 3 % están en evaluación preclínica; en la tabla 1 se mencionan algunos productos fágicos. De acuerdo a esta revisión, EUA registra el mayor número de compañías relacionadas con la investigación y aplicación terapéutica futura de preparaciones fágicas, seguido por Rusia y Georgia. En años recientes se ha incrementado el interés en el desarrollo de productos fágicos por múltiples compañías alrededor del mundo como una nueva alternativa y amigable con el medio ambiente (Tabla 1).

Tabla 1

## Productos fágicos para uso humano

Compañía	Ubicación	Producto (Bacteria objetivo)	Tipo de infección	Ruta de administración	Status
Migrogen	Rusia	Complex Pyobacteriophage ( <i>Staphylococcus</i> spp, <i>Enterococcus</i> , <i>Proteus</i> spp, <i>Streptococcus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>E. coli</i> )	Respiratorias, urogenitales, quirúrgicas, entéricas, etc.	Oral, tópica	Comercializado
Micromir		Otophage ( <i>Bacteroides</i> spp, <i>A. baumannii</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Enterobacter</i> spp, <i>Proteus</i> spp, <i>M. luteus</i> , <i>S. maltophilia</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Wolinella</i> spp, <i>C. acnes</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus</i> spp, <i>Streptococcus</i> spp).	Respiratorias y quirúrgicas	Tópica	
Locus Biosciences	USA	crPhage™, a product based on natural phage and CRISPR-Cas3 ( <i>E. coli</i> )	Urinaria	Intrauretral	Aprobado por FDA como IND
Armata Pharmaceuticals, Inc		AP-SA01 ( <i>S. aureus</i> )	Bacteremi	Oral	
Intralix		EcoActiveÔ ( <i>E. coli</i> )	Enfermedad de Crohn	Oral	
Adaptive Phage Therapeutics		Personalized phage treatment	Osteomielitis, urinaria	Intravenoso	Comercializado
Ellis Day Skin Science		Balancing Phage Serum ( <i>C. acnes</i> )	Dérmicas	Tópica	
Phyla		Phortify Probiotic Serum ( <i>C. acnes</i> )	Dérmicas	Tópica	
Eliava Bio Preparations	Georgia	Pyo-Bacteriophage ( <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp, <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> and <i>Proteus</i> spp)	Intestinales	Intracavitaria, oral e intrarectal	Comercializado
Biochimpharm		Travelphage™ ( <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterococcus</i> )	Transmitidas por alimentos e intestinales	Oral	
Pherecydes Pharma	France	Anti-Staphylococcus aureus ( <i>Staphylococcus aureus</i> )	Ulcerosas, prótesis articular	-	Evaluación clínica
TechnoPhage, SA	Portugal	TP-102 ( <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>A. baumannii</i> )	Pie diabético crónico	Tópica	Aprobado por FDA como IND
Bohemia Pharm	Czech Republic	StafalÔ ( <i>S. aureus</i> MRSA)	Dérmicas	Tópica	Comercializado
BiomX	Israel	BX001 ( <i>C. acnes</i> )	Dérmicas	Tópica	Evaluación clínica
Aziya Immuno-preparat	Uzbekistan	GastroFag polyvalent "MediPhag" ( <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> and <i>E. coli</i> ).	Intestinales	Oral	Comercializado
Phagelux Inc.	China	PGX0100 ( <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> and <i>K. pneumoniae</i> )	Heridas por quemaduras	Tópica	Aprobado por FDA como IND
Phagex	Ukraine	Pyofag® ( <i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> and <i>Proteus</i> spp)	Heridas por quemaduras, intestinales	Tópica y oral	Comercializado

Fuente: Elaboración propia.

## Éxito de la terapia fágica para el tratamiento de infecciones recalcitrantes

### Infecciones en prótesis articular

El tratamiento de la infección crónica de las prótesis articulares es un gran desafío para los médicos debido a la presencia de bacterias multirresistentes formadoras de biopelícula lo que complica su tratamiento y pone en riesgo la integridad de las extremidades (pérdida de movimiento y amputación) o incluso la muerte. Estudios recientes reportan el uso de cocteles fágicos personalizados en combinación con antibióticos para erradicar exitosamente infecciones osteoarticulares causadas por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* (asociadas al desarrollo de biopelículas) resistentes a cefalosporinas de tercera generación, los pacientes recuperan la función normal de rodilla y no se reportan casos de reinfección.<sup>8,9</sup> Algunos tratamientos con fagos han sido apro-

bados por la FDA y han demostrado efectividad al implementarse en pacientes con infecciones recalcitrantes (*Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*), evitando la amputación de extremidades.<sup>10-12</sup>

### Infección pulmonar

Diferentes estudios sugieren que los fagos pueden ser usados terapéuticamente para erradicar microorganismos multirresistentes asociados a una infección pulmonar, mejorando la calidad de vida del paciente.<sup>13</sup> Algunos casos han sugerido a la fagoterapia como una opción importante en el tratamiento alternativo o complementario, incrementando el volumen expiratorio pulmonar en pacientes con fibrosis quística y admisiones hospitalarias recurrentes por múltiples cuadros de infección.<sup>14,15</sup> Pacientes con trasplante de pulmón han mejorado su calidad de vida considerablemente después de nebulizar el coctél fágico APC<sup>16</sup> e inyectar el AB-PA01 (suministrado por AmpliPhi Bioscience Corporation),<sup>17</sup> eliminando *Achromobacter xylosoxidans* y *Pseudomonas aeruginosa* recurrentes, respectivamente. Por otro lado, en 2021 la fagoterapia se implementó con éxito en una serie de casos de infecciones por *Acinetobacter baumannii* multirresistente en pacientes con COVID-19 crítico.<sup>18</sup>

### Infecciones en heridas

El uso de cocteles personalizados de fagos para el tratamiento de infecciones agudas y crónicas en heridas, desordenes dérmicas, enfermedades granulomatosas y quemaduras ha sido revisado ampliamente, los reportes mencionan una solución favorable en la eliminación de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* multirresistentes formadoras de biopelículas acelerando el proceso de cicatrización.<sup>19,20</sup> Actualmente, en el mercado se encuentra el PhagoBioDerm, un vendaje adherente compuesto por fagos, ciprofloxacina y benzocaína, es usado para el tratamiento efectivo de úlceras tópicas infectadas por *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* multirresistentes;<sup>21</sup> además, se ha empleado para tratar con éxito lesiones por radiaciones infectadas por *S. aureus* resistente a múltiples fármacos (incluidos ceftriaxona y gentamicina); después de pocos días, el dolor y drenaje purulento disminuyen considerablemente, no se registra signos de reinfección y el proceso de cicatrización se acelera.<sup>22</sup>

### Infecciones en el tracto urinario

En la actualidad, diversos institutos europeos son líderes en la producción y aplicación clínica de fagos, estos comercializan y sintetizan productos fágicos personalizados, además de recibir pacientes de todo el mundo para tratar diversas infecciones bacterianas. En años recientes, múltiples pacientes han sido tratados con preparaciones fágicas personalizadas, suministradas por el Instituto Eliava (Georgia) y la Unidad de Terapia con Fagos del Instituto Hirsfeld (Polonia), para erradicar exitosamente *K. pneumoniae*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, etc. causantes de infecciones persistentes en el tracto urinario tras una terapia antibiótica fallida.<sup>23-26</sup>

Abedon et al.,<sup>3</sup> realizaron una revisión exhaustiva de la aplicación de la fagoterapia durante el siglo XXI, evidenciando en múltiples reportes de casos, su eficacia en el tratamiento alternativo o complementario de diversas infecciones bacterianas (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia dolosa*, *Staphylococcus haemolyticus*, etc.) en las que el empleo de terapia con antibióticos no ha tenido éxito en enfermedades oculares, osteoarticulares, urinarias, pulmonares, dérmicas, etc (Tabla 2).

Tabla 2

## Casos exitosos de terapia con fagos

Bacteria objetivo	Tipo de infección	Preparación fágica usada	Tratamiento antibiótico fallido	Co-tratamiento antibiótico	Resultados
Sh, Se	Otitis	Personalizada	Atecortin y dicortineff (Productos comerciales)	No	No se reportaron episodios de reinfección.
Sa	Keratitis	SATA-8505 (fago único)	Vancomicina, doxiciclina, pristanomicina y mupirocina	-	Cultivo bacteriano ocular y nasal negativo.
Pa	Fístula aortocutánea infectada	OMKO 1 (fago único)	Ceftazidima y ciprofloxacina	Ceftazidima	Después de 18 meses no hubo signos de infección recurrente.
Sa	Úlceras de pie diabético	Sb-1	Levofloxacina y piperacilina/tazobactam	No	El cierre de la herida fue exitoso; se redujo la biopelícula, inflamación y edema; se registró incremento de microcirculación. La amputación no fue necesaria.
Cd, Pa			Vancomycin		Después de ocho semanas, el cierre de la herida fue exitoso. No fue necesaria la amputación.
No report			N/A		Después de siete semanas, la herida sanó sin signos de reinfección.
Sa	Sepsis	AB-SA01 (coctél)	Sí (no especificado)	Cefazolina y minociclina	La preparación fágica fue administrada por 28 días, el paciente mostró mejoría y subsecuentemente se sometió a un trasplante de corazón. Siete meses después del trasplante, no mostró signos o síntomas de reinfección.
St	Dérmica	Fersisi bacteriophage, Pyo-Bacteriophage, Staphylococcal-Bacteriophage (cocteles)	Cefalosporinas y macrólidos	No	Después de seis meses de tratamiento fágico, el paciente mostró regeneración de piel sin signos de reinfección
Ab	Pancreatitis necrotizante	ΦPC, ΦIV and ΦIVB (Cocteles personalizados)	Vancomicina, meropenem, colistina, rifampicina, tigeciclina	Meropenem, fluconazol, colistina, azitromicina, rifampicina	Después de cuatro meses y medio, el paciente fue dado de alta sin signos de reinfección
Ef	Prostatitis crónica	-	Ciprofloxacina, Amoxicilina/ácido clavulánico, nitrofurantoina	-	El volumen protático disminuyó y el cultivo bacteriano fue negativo

Sh, *Staphylococcus homis*; Se, *Staphylococcus epidermis*; Sa, *Staphylococcus aureus*; Pa, *Pseudomonas aeruginosa*; Cd, *Clostridium difficile*; St, *Staphylococcus spp*; Ab, *Acinetobacter baumannii*; Enterococcus faecalis. Fuente: Adaptado y modificado de Abedon et al.,<sup>3</sup>

## Conclusiones

La terapia con fagos está establecida firmemente en países del Oriente, la amplia experiencia acumulada en estos países ha llevado a realizar cada vez más investigaciones, incluyendo casos de pacientes con resultados exitosos contra bacterias multirresistentes, esto ha estimulado la creación de centros especializados para aplicar la fagoterapia siguiendo los pasos de Institutos y otras organizaciones pioneras. La creciente amenaza de la resistencia bacteriana a los antibióticos alienta a todos los actores del sector de salud a buscar nuevas alternativas seguras; los abundantes estudios *in vivo* utilizando fagos terapéuticos destacan su potencial antibacteriano, por lo que es innegable que los fagos se consideran una propuesta atractiva. La disponibilidad de productos con fagos comerciales, los ensayos clínicos realizados y los múltiples informes de casos en los últimos años, exponen la seguridad y eficacia de la fagoterapia en la salud humana. Más pacientes, médicos, compañías farmacéuticas y autoridades gubernamentales muestran interés en su aplicación.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

## Referencias

- Górski A, Miedzybrodzki R, Weber-Dabrowska B, Fortuna W, Letkiewicz S, Rogóz P, et al. Phage therapy: Combating infections with potential for evolving from merely a treatment for complications to targeting diseases. *Frontiers in Microbiology*. 2016; 7.
- Pirnay JP. Phage Therapy in the Year 2035. *Front Microbiol*. 2020; 3 (11).
- Abedon ST, Danis-Wlodarczyk KM, Alves DR. Phage therapy in the 21st century: Is there modern, clinical evidence of phage-mediated efficacy? *Pharmaceuticals*. 2021; 14 (11).
- Ferry T, Kolenda C, Briot T, Souche A, Lustig S, Josse J, et al. Past and Future of Phage Therapy and Phage-Derived Proteins in Patients with Bone and Joint Infection. *Viruses* [Internet]. 2021; 13 (12). Disponible en: </pmc/articles/PMC8708067/>
- Brives C, Pourraz J. Phage therapy as a potential solution in the fight against AMR: obstacles and possible futures. *Palgrave Commun* [Internet]. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1057/s41599-020-0478-4>
- McCallin S, Sacher JC, Zheng J, Chan BK. Current State of Compassionate Phage Therapy. *Viruses* [Internet]. 2019; 11 (4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31013833/>
- Aminov R, Caplin J, Chanishvili N, Coffey A, Cooper I, de Vos D, et al. Application of bacteriophages. *Microbiol*. 2017; 38 (2): 63.
- Ferry T, Leboucher G, Fevre C, Herry Y, Conrad A, Josse J, et al. Salvage Debridement, Antibiotics and Implant Retention ('DAIR') With Local Injection of a Selected Cocktail of Bacteriophages: Is It an Option for an Elderly Patient With Relapsing *Staphylococcus aureus* Prosthetic-Joint Infection? *Open Forum Infect Dis*. 2018; 5 (11).
- Ferry T, Kolenda C, Batailler C, Gaillard R, Gustave CA, Lustig S, et al. Case Report: Arthroscopic "Debridement Antibiotics and Implant Retention" With Local Injection of Personalized Phage Therapy to Salvage a Relapsing *Pseudomonas Aeruginosa* Prosthetic Knee Infection. *Front Med* [Internet]. 2021; 8: 569159. Disponible en: </pmc/articles/PMC8132876/>
- Cano EJ, Cafilisch KM, Bollyky PL, van Belleghem JD, Patel R, Fackler J, et al. Phage Therapy for Limb-threatening Prosthetic Knee *Klebsiella pneumoniae* Infection: Case Report and In Vitro Characterization of Anti-biofilm Activity. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021; 73 (1): e144. Disponible en: </pmc/articles/PMC8246933/>
- Doub JB, Ng VY, Wilson E, Corsini L, Chan BK. Successful Treatment of a Recalcitrant *Staphylococcus epidermidis* Prosthetic Knee Infection with Intraoperative Bacteriophage Therapy. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2021; 14 (3): 231. Disponible en: </pmc/articles/PMC7998749/>
- Ramirez-Sanchez C, Gonzales F, Buckley M, Biswas B, Henry M, Deschenes M v., et al. Successful Treatment of *Staphylococcus aureus* Prosthetic Joint Infection with Bacteriophage Therapy. *Viruses* [Internet]. 2021; 13 (6). Disponible en: </pmc/articles/PMC8233819/>
- Svoboda Elizabeth. Phages could help when antibiotics fail. *Nature*. 2020; 583: S8–9.
- Gainey AB, Burch AK, Brownstein MJ, Brown DE, Fackler J, Horne B, et al. Combining bacteriophages with cefiderocol and meropenem/vaborbactam to treat a pan-drug resistant *Achromobacter* species infection in a pediatric cystic fibrosis patient. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55 (11): 2990–2994.
- Hoyle N, Zhvaniya P, Balarjishvili N, Bolkvadze D, Nadareishvili L, Nizharadze D, et al. Phage therapy against *Achromobacter xylosoxidans* lung infection in a patient with cystic fibrosis: a case report. *Res Microbiol*. 2018; 169 (9): 540–2.
- Lebeaux D, Merabishvili M, Caudron E, Lannoy D, van Simaey L, Duyvejonck H, et al. A Case of Phage Therapy against Pandrug-Resistant *Achromobacter xylosoxidans* in a 12-Year-Old Lung-Transplanted Cystic Fibrosis Patient. *Viruses* [Internet]. 2021; 13 (1). Disponible en: </pmc/articles/PMC7824836/>
- Law N, Logan C, Yung G, Furr CLL, Lehman SM, Morales S, et al. Successful adjunctive use of bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis patient. *Infection*. 2019; 47 (4): 665–668.
- Wu N, Dai J, Guo M, Li J, Zhou X, Li F, et al. Pre-optimized phage therapy on secondary *Acinetobacter baumannii* infection in four critical COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1902754>
- Marza JAS, Soothill JS, Boydell P, Collyns TA. Multiplication of therapeutically administered bacteriophages in *Pseudomonas aeruginosa* infected patients. *Burns*. 2006; 32 (5): 644–646.
- Gupta P, Singh HS, Shukla VK, Nath G, Bhartiya SK. Bacteriophage Therapy of Chronic Nonhealing Wound: Clinical Study. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2019; 18 (2): 171–175.
- Markoishvili K, Tsitlanadze G, Katsarava R, Glenn Morris J, Sulakvelidze A, Alexander Sulakvelidze C. Pharmacology and Therapeutics A novel sustained-release matrix based on biodegradable polyesteramides and impregnated with bacteriophages and an antibiotic shows promise in management of infected venous stasis ulcers and other poorly healing wounds. *Int J Dermatol*. 2002; 41: 453–458.
- Jikia D, Chkhaidze N, Imedashvili E, Mgaloblishvili I, Tsitlanadze G, Katsarava R, et al. The use of a novel biodegradable preparation capable of the sustained release of bacteriophages and ciprofloxacin, in the complex treatment of multi-drug-resistant *Staphylococcus aureus*-infected local radiation injuries caused by exposure to Sr90. *Clin Exp Dermatol*. 2005; 30 (1): 23–26.
- Corbellino M, Kieffer N, Kutateladze M, Balarjishvili N, Leshkasheli L, Askilashvili L, et al. Eradication of a multi-drug resistant, carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolate following oral and intra-rectal

- therapy with a custom-made, lytic bacteriophage preparation. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2020; 20 (9): 1998–2001. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciz782/5550234>
24. Johri AV, Johri P, Hoyle N, Pipia L, Nadareishvili L, Nizharadze D. Case Report: Chronic Bacterial Prostatitis Treated With Phage Therapy After Multiple Failed Antibiotic Treatments. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021; 12. Disponible en: [/pmc/articles/PMC8222915/](https://pmc/articles/PMC8222915/)
  25. Kuipers S, Ruth MM, Mientjes M, de Sévaux RGL, van Ingen J. A Dutch Case Report of Successful Treatment of Chronic Relapsing Urinary Tract Infection with Bacteriophages in a Renal Transplant Patient. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2020; 64 (1). Disponible en: [/pmc/articles/PMC7187595/](https://pmc/articles/PMC7187595/)
  26. Rostkowska OM, Międzybrodzki R, Miszewska-Szyszkowska D, Górski A, Durlik M. Treatment of recurrent urinary tract infections in a 60-year-old kidney transplant recipient. The use of phage therapy. *Transplant Infectious Disease*. 2021; 23 (1).