

CAPÍTULO II

FAGOTERAPIA Y NANOFARMACOLOGIA

Campoverde G., Izquierdo G., Pizarro A., Vintimilla M.
DOI: 10.55204/pmea.35.c76

Gabriela Abigail Campoverde Siguenza ¹[0000-0001-9889-4302] 
gacampoverdes14@est.ucacue.edu.ec

Giuliana Gabriela Flores Izquierdo ¹[0009-0007-5202-4441] 
giuliana.flores@est.ucacue.edu.ec

Ana Martina Pizarro Ulloa ¹[0000-0003-2771-1139] 
ana.pizarro@est.ucacue.edu.ec

Mishell Estefania Vintimilla Quevedo ¹[0000-0001-6536-6802] 
mishell.vintimilla@est.ucacue.edu.ec

¹ Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Unidad Académica de Salud y Bienestar, Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca, Ecuador.

Resumen: La fagoterapia consiste en un tratamiento mediante la utilización de virus que lisan bacterias, su uso se descubrió en el siglo XX gracias a Frederick Twort y Felix d'Herelle, y fue ampliamente utilizado durante toda esa época, hasta el descubrimiento de la penicilina, revolucionando la manera de tratar las infecciones. Con el desarrollo de algunos estudios se ha llegado a concluir que presenta varias ventajas frente a los tratamientos actuales contra bacterias multirresistentes. La nanofarmacología es una herramienta que hace referencia al desarrollo de fármacos a través de la nanotecnología para su uso en el tratamiento y estadificación de enfermedades autoinmunes como es el caso del cáncer y patologías neurológicas. se evidencia algunas ventajas como su eficacia con la administración de pequeñas dosis, como es el caso de Paclitaxel que fue utilizado en el cáncer de páncreas dando buenos resultados.

Palabras clave: Bacteriófago, fagoterapia, fagos, biopelículas, resistencia antimicrobiana.

Abstract: Phagotherapy consists of a treatment through the use of viruses that lyse bacteria. Its use was discovered in the 20th century thanks to Frederick Twort and Felix d'Herelle, and it was widely used throughout that time, until the discovery of penicillin, revolutionizing how to treat infections. With the development of some studies, it has been concluded that it presents several advantages compared to current treatments against multi-resistant bacteria. Nanopharmacology is a tool that refers to the development of drugs through nanotechnology for use in the treatment and staging of autoimmune diseases such as cancer and neurological pathologies. Some advantages are evident, such as its efficacy with the administration of small doses, as is the case of Paclitaxel, which was used in pancreatic cancer, giving good results.

Key words: Bacteriophage, phage therapy, phages, biofilms, antimicrobial resistance.

INTRODUCCIÓN

La Fagoterapia, o también conocida como terapia viral con fagos, es una técnica en la que se utilizan los denominados bacteriófagos, los cuales hacen referencia a una clase de virus específicos que son capaces de infectar a las bacterias haciendo que estas mueran. El uso de estos virus para el tratamiento de infecciones bacterianas se descubrió en el siglo XX con Frederick Twort y Felix d’Herelle, y fue un método ampliamente utilizado durante esta época en países como Rusia, Alemania y Polonia, sin embargo, con el uso y descubrimiento de antibióticos como la penicilina el uso de los fagos en el tratamiento de enfermedades bacterianas disminuyó. ⁽¹⁻³⁾

Historia

El término “bacteriófago” viene de la unión de “bacteria” y “*fagein*” cuyo origen proviene del vocablo griego que significa “*devorar o comer*”. La utilización de este término fue propuesta por uno de los investigadores que contribuyeron a su descubrimiento, Felix d’Herelle. ⁽²⁾

La historia del descubrimiento y uso de los fagos inicia en 1896 con el británico Ernest Hankin el cual realizó una investigación y análisis del agua que se encontraba en el río Yamuna y Ganges en la India, y reportó que existía una sustancia con acción antibacteriana contra los agentes que producen cólera. Posteriormente en 1898 con la ayuda del ruso Gamaleya, continuaron con las investigaciones propuestas por Hankin, sin embargo, nunca pudieron identificar dicha sustancia, por lo que no se obtuvieron resultados con importancia científica, y este acontecimiento se denominó como “fenómeno de Hankin”. ^(1,2)

Con el paso de los años, en 1915 y 1917, los científicos Frederick Williams Twort y Felix d’Herelle, a quienes se les atribuye el uso y descubrimiento de los bacteriófagos, de forma autónoma observaron que existen virus que eran capaces de lisar a las bacterias, más tarde en 1915 Twort comienza con las investigaciones y durante las mismas se dio cuenta que en los cultivos que realizaba, las bacterias se infestaban de unas manchas transparentes y vidriosas a las que llamó “Factor lítico bacteriano” y cuando estas manchas se expandían, provocaban la destrucción de la bacteria del cultivo. ^(1,2,4)

Felix d’Herelle, el reconocido microbiólogo francocanadiense comienza sus estudios en 1917 mientras se encontraba en el Instituto Pasteur en París realizando las

investigaciones en los soldados con disentería, reportó el descubrimiento de un “microbio invisible” que antagoniza al bacilo causante de la enfermedad. ^(1,4)

En 1919 d’Herelle conjuntamente con el doctor Víctor-Henri Hutinel comenzaron a realizar las primeras aplicaciones de los bacteriófagos en tratamientos de enfermedades bacterianas en el hospital Enfants-Malades de París, de manera que se llegó a evidenciar la seguridad y eficacia de los fagos cuando se aplicó esta terapia a un niño de 12 años con disentería, sin embargo, su utilización fue abandonada debido al descubrimiento de la penicilina en 1928. ^(1,3)

La aplicación de los fagos continuó durante varios años en la Unión Soviética, Polonia, Georgia y algunos otros países del este de Europa, ya que a los mismos se les dificultaba conseguir antibióticos, sin embargo, debido a la multirresistencia a antibióticos que ha aparecido en los últimos años, los fagos se constituyen como el principal pilar de terapia en aquellos pacientes que presentan resistencia a los medicamentos. ⁽³⁾

Los bacteriófagos o fagos infectan únicamente a las células eucariotas. La forma por la cual estos virus pueden atacar a sus hospedadores depende de su ciclo vital el cual se divide en: ciclo lítico y ciclo lisogénico, siendo el ciclo lítico el más importante, pues como su nombre lo dice causa la lisis o la destrucción de la bacteria invadida, a diferencia del ciclo lisogénico que se encarga de instaurar su genoma dentro del cromosoma de las bacterias, sin necesidad de destruirlo. ^(1,4)

Ciclo Lítico

El ciclo lítico se lo define como una secuencia de pasos que hace que el bacteriófago ingrese a la célula bacteriana, se aproveche de sus recursos para la multiplicación de nuevos fagos, y durante este proceso la célula bacteriana se lisa y muere, este ciclo comprende 5 pasos: fijación, penetración, biosíntesis, maduración y lisis. ⁽¹⁾

1. **Fijación:** la pared externa de la célula bacteriana posee receptores químicos que atraen a los fagos, de manera que las proteínas presentes en la cola del fago se unen de manera específica a estos receptores, dando como resultados complejos moleculares específicos que pueden ser de tipo lipoproteicos, proteicos y glicoproteicos. ^(1,5)
2. **Penetración por inyección:** después de la primera fase, algunos fagos comienzan a producir enzimas líticas (hidrolasas de peptidoglicanos), las cuales

se activan y originan un orificio a nivel de la pared celular de la bacteria, y mediante este orificio los fagos inyectan su material genético (ADN viral) hacia el interior. ^(1,5)

3. **Biosíntesis:** también se denomina fase de eclipse, ya que en esta fase no es posible visualizar copias del virus en la célula, sin embargo, en esta fase está ocurriendo la síntesis del ARN viral para la formación de las proteínas de la cápside que dará origen a más fagos, además de la síntesis de enzimas denominadas endolisinas, que actúan junto con las holinas para destruir el ADN de la bacteria. ^(1,5)
4. **Maduración:** las cápsides se ensamblan a partir de las proteínas previamente formadas y el ARN viral es empaquetado dentro de las mismas para originar más bacteriófagos. ^(1,5)
5. **Lisis:** esta es la etapa final del ciclo lítico, gracias a la acción de las endolisinas y la hidrólisis de peptidoglicanos vamos a obtener como resultado la desestabilización de la pared celular bacteriana haciendo que esta se rompa, de manera que los nuevos bacteriófagos pueden salir de la célula hospedera y tienen la capacidad de infectar otra célula bacteriana, todo este proceso lleva a la muerte celular bacteriana. ^(1,5)

Mecanismo de acción

El proceso de infección se da gracias a que algunos fagos poseen péptidos antimicrobianos, (enzimas hidrolíticas específicas), que pueden desintegrar la cápside de polisacáridos que poseen algunas bacterias, potenciando la absorción e iniciando el proceso de infección en nuevas bacterias. Otros fagos además poseen hidrolasas de peptidoglicano asociadas a bacteriófagos que se encargan de abrir una brecha en la pared celular bacteriana por el cual el fago inyecta su material genético, para posterior producir lisis celular. Los fagos de doble cadena codifican proteínas líticas llamadas endolisinas que, junto con otras proteínas, las holinas destruyen la pared celular de la bacteria infectada.

La lisis se provoca porque los péptidos pasan por una reorganización estructural convirtiendo a la pared celular en una estructura ahora de carácter anfipático, y también por un aumento de la presión osmótica en el citoplasma bacteriano. Estos procesos ocurren sobre todo en las bacterias Gram positivas, pues a diferencia de las bacterias Gramnegativas, estas poseen una membrana externa que protege a los peptidoglicanos,

dando como resultado bacterias que podrían ser resistentes a las endolisinas. Con los avances en su investigación se ha planteado la modificación genética de estas lisinas para que puedan atravesar la membrana externa, mediante la unión de una endolisina y un péptido policatiónico a las que se denominan Artilisinas. ^(1,6)

Los bacteriófagos atacan con exactitud a las bacterias debido a que estas poseen en su capa externa una estructura química que cumple el papel de receptor para cierto tipo de fagos. En algunos casos se ha visto que el receptor tiene una especificidad tan estrecha que se ha llegado a utilizar como un medio para identificar el tipo de bacteria. ⁽⁵⁾

Aplicaciones terapéuticas de los fagos

La fagoterapia en los últimos años ha tenido grandes avances y cada vez se suman nuevos casos de infecciones tratados con bacteriófagos, por lo que su utilidad cada vez es mayor frente a ciertas bacterias. Entre ellas tenemos:

Tratamiento de infecciones persistentes por la presencia de biofilms estos son microorganismos que fabrican una matriz extracelular que las hace más resistente a la función antimicrobiana, causando infecciones crónicas y persistentes. Algunos fagos han logrado atravesar esta biopelícula logrando eficacia como antimicrobiano, superando incluso al tratamiento antibiótico. ⁽⁷⁻⁹⁾

Tratamiento contra cepas resistentes a antibióticos, por ejemplo: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, bacterias Gram negativas resistentes a cefalosporinas de tercera generación y enterococos resistentes a la vancomicina. ⁽⁶⁾ También se está explorando la posibilidad de la utilización de bacteriófagos para la descontaminación de superficies dentro del ambiente hospitalario, ya que dichos lugares se encuentran colonizados por bacterias (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*) que en algunas instancias son causantes de infecciones en los pacientes hospitalizados. ⁽¹⁾

Gracias a algunos estudios realizados se han podido encontrar numerosas ventajas de la aplicación de fagoterapia, de las cuales se puede mencionar las siguientes: Debido a que los fagos poseen una interacción única entre su estructura antirreceptora y los receptores bacterianos es muy ventajoso para el desarrollo de terapias ya que no causaría daños colaterales a la microflora humana residente. También por su evolución los bacteriófagos pueden llegar a ser muy específicos y eficaces a la hora de eliminar selectivamente a su hospedero. Cuando se encuentran frente a su objetivo, se autorreplican facilitando el régimen de dosificación en los pacientes, logrando tratar con

éxito infecciones provocadas incluso por bacterias multirresistentes. Se ha demostrado que su utilización no provoca deterioro medio ambiental importante, pues no causa daño a los microorganismos circundantes. ⁽⁷⁾

Por la simplicidad de su genoma los fagos pueden ser fácilmente alterados mediante ingeniería genética, para que estos puedan ser utilizados juntamente con un antibiótico aumentando su función bactericida. ⁽¹⁰⁾

Nanofarmacología

La nanofarmacología en la actualidad es considerada como una de las ramas más nuevas y recientes relacionadas con la farmacología, ya que se relaciona con la búsqueda de la relación que tienen los nanomedicamentos con los sistemas vivos a nanoescala. Es la aplicación de la nanotecnología al desarrollo y/o descubrimiento de métodos de administración de fármacos. En este contexto, la nanomedicina puede ser un vehículo (nanoportador) diseñado para la liberación farmacológica de un agente (principio activo). ⁽¹¹⁾

La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) manifiesta que a pesar de que a nivel farmacéutico el prefijo “nano” ha sido utilizado de manera indiscriminada, muchas veces sin que exista la necesidad de hacerlo e incluso cayendo en la redundancia, se puede definir a la nanofarmacología como el uso que se hace a la nanotecnología para desarrollar nuevas formas o métodos innovadores para la liberación de fármacos o el uso de los mismos, un ejemplo claro de esto podría ser la detección temprana del cáncer gracias a los nanodispositivos que hacen parte de este tipo de tecnología, los cuales son capaces de brindar un diagnóstico más certero y preciso. ⁽¹¹⁾

La medicina de hoy en día ha empezado a centrarse de manera más frecuente en nanoportadores, aquí podremos observar dendrímeros que son macromoléculas tridimensionales de construcción arborescente, nanopartículas, nanomateriales constituidos de Carbono, nanoconjugados de polímeros y medicamentos. Todos estos tienen un alto potencial de suministrar fármacos, su gran valor terapéutico está dado por las características físicas, químicas y biológicas importantes que poseen. ⁽¹²⁾

La nanomedicina en conjunto con la nanofarmacología es de gran ayuda para el tratamiento de enfermedades, dada la magnitud y urgencia de la necesidad insatisfecha en áreas de terapia, con esto se podría llegar a que los medicamentos puedan tener una

vida más prolongada y se pueda prevenir y disminuir de esta manera las tasas de mortalidad altas de muertes prematuras a nivel mundial. ⁽¹²⁾

Las nanopartículas poliméricas mejoran la toxicocinética del medicamento, su disolubilidad todo esto debido a que hay un aumento en la correlación entre la superficie y el volumen de cada una de las partículas pequeñas y un exceso de la biodisponibilidad llevando en sí a una exposición disminuida, todo esto por el metabolismo excesivo. Puesto que hay una condensación aumentada de los medicamentos en los órganos diana, un control de dosis más preciso y parámetros farmacodinámicos mejorados, reducirá significativamente la parte tóxica que presentará el medicamento. ⁽¹³⁾

Historia

El término nanotecnología fue introducido por primera vez el 29 de diciembre de 1959 en la reunión anual de la Sociedad Estadounidense de Física en el Instituto de Tecnología de California por el premio Nobel de física Richard Feynman (Premio Nobel de Física de 1965) bajo el título “Hay suficiente espacio en el fondo”. Sugiere usar un conjunto de brazos robóticos para crear copias de sí mismos de una décima parte del tamaño del original, luego usar el nuevo conjunto de brazos robóticos para crear un conjunto aún más pequeño, y así sucesivamente hasta alcanzar la escala molecular. Esta discusión es una primera impresión de la nanotecnología. ⁽¹⁴⁾

La nanofarmacología es el uso de la nanotecnología para descubrir nuevas entidades moleculares farmacológicas; selección de medicamentos para individuos específicos para maximizar la efectividad y minimizar los efectos secundarios; y entregar medicamentos a sitios o tejidos seleccionados en vivo. ⁽¹⁴⁾

La nanofarmacología alberga gran importancia puesto que en la actualidad alrededor del 70% de los medicamentos que ingresaron recientemente en el mercado son poco solubles y la mayoría de estos son muy tóxicos, es por ellos que gracias a la acción de esta revolucionaria técnica el aumento de esta toxicidad llegaría a bajar de manera significativa, mejorando su potencial terapéutico. Pero primeramente todos estos nanofármacos deben cumplir con una serie de criterios estrictos para poder ingresar de manera exitosa a las farmacéuticas. ⁽¹⁵⁾

Las siguientes se han considerado las principales ventajas de la nanofarmacología: Los nanoportadores mejoran el perfil farmacocinético de los fármacos, protegen las moléculas activas del metabolismo y la degradación, la liberación del fármaco se puede controlar a un ritmo constante a lo largo del tiempo,

presenta una alta capacidad de usar un ligando específico para llegar a un sitio u objetivo específico, también se ha visto que minimiza los efectos secundarios al administrar solo el nivel deseado de medicamento en el sitio exacto. ⁽¹⁶⁾

Principales nanosistemas

Al hablar de los principales nanosistemas que se encuentran actuando a nivel de la nanofarmacología, tenemos dos grandes y más importantes grupos de los que se hablará a continuación: ⁽¹⁷⁾

- **Nanoestructuras orgánicas:** En este grupo, los materiales poliméricos utilizados para la formación de nanoesferas son nanocápsulas, micelas, liposomas, dendrímeros y conjugados polímero-fármaco. ⁽¹⁸⁾

Nanocápsulas: están hechas de nanotubos de carbono con láminas de grafeno enrolladas y selladas en los extremos. “Estas nanocápsulas son impermeables porque las paredes de grafeno evitan que los átomos radiactivos se dispersen a otras partes del cuerpo”. ⁽¹⁵⁾

Micelas: grupo de partículas de aceite con dos polos, o una estructura que se forma cuando un surfactante alcanza una cierta concentración en el agua. ⁽¹³⁾

Liposomas: son vesículas esféricas de tamaño pequeño compuestas por una bicapa de fosfolípidos dispuestos en una estructura similar a una membrana celular. ⁽¹⁴⁾

Dendrímeros: son moléculas inestables poliméricas tridimensionales sintetizadas químicamente con formas bien definidas, tamaños a nanoescala y propiedades fisicoquímicas similares a las biomoléculas. ⁽¹⁴⁾

- **Nanoestructuras inorgánicas:** Esta clasificación incluye nanopartículas de óxido de metal, nanopartículas de sílice mesoporosas y nanotubos de carbono. ⁽¹²⁾

Nanofarmacos

Existe un creciente interés por la nanomedicina en la medicina personalizada. Esta es una verdadera revolución en nanotecnología y nanomedicina. Los nanomedicamentos son fármacos que involucran nanopartículas. Estas a su vez son partículas de entre 1 y 100 nanómetros (nm) de tamaño. Un nanómetro es la millonésima parte de un milímetro. ⁽¹⁹⁾

En nanomedicina, las nanopartículas contienen fármacos activos y actúan como nanotransportadores. Estos nanomedicamentos tienen como objetivo mejorar la distribución de fármacos, la vida media, la solubilidad y el perfil de liberación. También

trata de reducir la toxicidad. Es por ello que en enfermedades o patologías las cuales estén pasando por sus procesos agudos y crónicos, se logran superar las barreras anatómicas y fisiológicas para lograr una mejor respuesta con dosis más bajas. ⁽²⁰⁾

Los principales nanofármacos en el mercado

ThermoDox® y NanoTherm® son dos ejemplos exitosos de nanomedicinas basadas en termoterapia que usan calor para eliminar tumores (Nanotherm®) o inducen la liberación de fármacos en un sitio objetivo (ThermoDox®). Ambos productos utilizan nanomateriales sensibles al calor para generar calor en respuesta a ultrasonido enfocado (ThermoDox®) o campos magnéticos alternos (NanoTherm®). ⁽²¹⁾

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo consistió en una revisión bibliográfica sistémica con una metodología descriptiva analítica y sintética, a partir de artículos científicos relacionados con la Fagoterapia y la nanofarmacología. Se realizó la consulta en las bases de datos como: Scielo, Web of Science, SCOPUS, Cochrane, Elsevier, PubMed, Redalyc, la búsqueda se realizó en inglés, español y portugués mediante palabras clave que facilitan la recolección de información.

Se recolectaron 55 artículos de los cuales se seleccionaron 25 que fueron aceptados y aprobados por los autores se incluyeron tanto en la sección de introducción, resultados y discusión, se excluyeron 11 por tener información incompleta de los autores o año de publicación, 5 por tener información repetida, 8 no se consideraron por no ser artículos de libre acceso, y 6 por no estar relacionados con el tema.

Es importante recalcar que no se limitó la búsqueda de artículos o documentos por año de publicación, sin embargo, se establecieron como criterios de inclusión textos afines a la temática.

RESULTADOS

Jordy y Nuria Reina, mediante su artículo publicado en el 2018 refieren que los fagos son considerados como componentes con acción antibacteriana con posibilidad de regular las poblaciones bacterianas naturales, de la misma manera Venturini y colaboradores manifiestan que los bacteriófagos son virus especializados en atacar bacterias, por lo tanto, están siendo considerados como alternativas a los antibióticos mediante su estudio publicado en el 2019. ^(7,10)

En el mismo estudio también se menciona la implementación de la terapia con fagos inició en Francia y Bélgica hace cientos de años, sin embargo, este programa fue

desplazado por el descubrimiento y uso de antibióticos como la penicilina, además en el estudio de Venturini y colaboradores mencionaron que el uso de los bacteriófagos en el ámbito clínico ha sido retrasado debido a obstáculos legislativos y por la falta de conocimiento sobre la biología de estos. ^(7,10)

Países como Polonia y la Unión soviética que son considerados como precursores en la utilización de fagos, realizaron varios estudios entre 1983 y 1987 en donde suministraron preparados de fagos a pacientes que presentaba infecciones o heridas superficiales o cutáneas, en donde los principales agentes causales eran la E. coli, Pseudomona, Proteus y Staphylococcus aureus. Los resultados que arrojó este estudio determinaron que un 92.4% de los pacientes se curaron. ⁽¹⁰⁾

En Europa occidental se realizaron los primeros estudios para el tratamiento de las otitis ocasionadas por Pseudomonas aeruginosa según Jordy y Nuria Reina, de manera que se determinó que el 50% de los síntomas disminuyeron, y de la misma forma se supo que aquellos pacientes que fueron tratados con fagos disminuyeron la carga bacteriana hasta en un 80%, así mismo Guevara et. al mencionan que, aunque la terapia con fagos haya sido utilizada históricamente a principios del siglo XX, esta se detuvo debido al descubrimiento de antibióticos muy eficaces para el tratamiento antibacteriano. ^(6,10)

A pesar de los múltiples estudios donde se pueden evidenciar todas las ventajas del uso de fagos, existe una desventaja que es la necesidad de establecer los agentes causales de la infección; esto debido a que existen fagos específicos para cada bacteria, además se cree que las bacterias también podrían desarrollar resistencia ante los bacteriófagos, por lo que su eficacia sería transitoria según un estudio publicado por Guevara et. al en el 2020, aunque los mismos autores también mencionan que utilizar un conjunto de fagos en un cóctel evitará dicha resistencia, aunque esta práctica sigue siendo un reto. ^(6,10)

Gracias a los numerosos estudios realizados en años siguientes, los autores observaron que los biofilms producidos por el Proteus mirabilis y el Clostridium difficile, asociados a infecciones de catéter urinarios disminuyeron con la implementación de una terapia con preparados de múltiples fagos, de sobremanera gracias al estudio de Ortega y Hernández en 2018 se sabe que los biofilms están asociados a infecciones crónicas y persistentes impactando negativamente a distintas

áreas de salud debido a que cada vez las infecciones son más difíciles de tratar con los antibióticos convencionales. ^(8,10)

En los últimos años el aumento de la resistencia a antibióticos se ha constituido como un problema indeseable, por lo que se ha retomado el estudio de los fagos como alternativa terapéutica, de manera que en el 2015 se convocó a una reunión organizada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) con el objetivo de establecer alternativas para el tratamiento de infecciones multirresistentes, en donde la fagoterapia tomo un lugar de importancia, sin embargo, en el artículo de Guevara y Hernández, mencionan que dicha alternativa sigue enfrentando retos debido a que aún no existen guías ni regulación sobre el uso de esta opción terapéutica. ^(6,10)

En los estudios realizados en humanos se demostró que la lisis bacteriana provocada por los fagos es inferior comparada a la que se produce con el uso de antibióticos, como consecuencia de esto, en estudios realizados en años posteriores se propuso la modificación en el genoma de los fagos, de tal manera que su actividad lítica bacteriana aumenta juntamente con el uso de antibióticos para potenciar el efecto. ⁽¹⁰⁾

Según Jordy y Nuria Reina en su estudio publicado en el 2018, indica que desde el 2013 existen estudios previos donde se dio a conocer la eficacia de los fagos en tratamientos para infecciones cutáneas, intestinales y quemaduras infectadas por *E. coli* y *Pseudomona aeruginosa*. También mencionan en el mismo artículo que en el 2017 se realizó un estudio donde se comparó la eficacia del tratamiento convencional para el pie diabético causado por *Staphylococcus aureus*, en comparación al uso de fagos juntamente con el tratamiento convencional, en donde se demostró que el uso de fagos potencia el efecto lítico en contra de la bacteria. ⁽¹⁰⁾

En el artículo publicado por Venturini y colaboradores nos indican que existe un estudio realizado en Adelaida en donde se pudo demostrar que la utilización de lavados nasales con fagos proporciona buenos resultados en el tratamiento contra la sinusitis estafilocócica crónica, además en el 2018 este mismo producto fue utilizado por primera vez por vía intravenosa para tratar la sepsis grave en Westmead. ⁽⁷⁾

Según Conceição y colaboradores en el artículo publicado en el año 2020 nos habla acerca de que los avances científicos en relación a la nanofarmacología han permitido una mejor manipulación, producción y visualización de nanoestructuras, para que en un tiempo se pueda dar un aumento en el uso de tecnología en dispositivos médicos para la creación en masa de los nanofármacos. ⁽¹¹⁾

En otro artículo publicado por Rojas et. al en 2016, se dio a conocer que los nanofármacos más importantes que ingresaron por primera vez en el mercado fueron de gran utilidad para el cáncer ya que consistían en nanopartículas de albúmina cargadas con paclitaxel, las mismas que se introdujeron en el 2005 para el tratamiento de cáncer metastásico de mama, pulmón y páncreas. Sin embargo, se llegó a la conclusión de que se deben seguir haciendo más estudios para comprobar su eficacia. ^(12,21)

Abdussalam en su artículo publicado en 2019 nos habla de estudios en los cuales se relaciona la nanofarmacología con la nanoterapia en la cual nos indica que la nanofarmacología se puede aplicar a la nanoterapia y se considera la esperanza para el tratamiento de enfermedades actualmente intratables como el cáncer y el virus de la inmunodeficiencia humana. ⁽¹⁶⁾

Según Barata y sus colaboradores en su artículo publicado en 2021 nos indican que se realizaron varios estudios a lo largo de los años acerca de la nanofarmacología y los nanomedicamentos en los cuales hacen referencia a que se puede encontrar una descripción general de la disponibilidad actual del mercado y el uso de los nanomedicamentos en la medicina clínica, así como su diversidad, clasificación farmacéutica y los beneficios del uso de la escala nanométrica. Para la resolución de varias enfermedades entre las cuales destaca el tratamiento para el cáncer. ⁽²⁰⁾

En un estudio realizado por Jair Téllez se puede observar que la nanofarmacología va de la mano con las técnicas de nanoencapsulamiento lo cual permite optimizar al fármaco, este proceso lo llevan a cabo mediante nanopartículas, lo cual ayuda a que los fármacos mejoren sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, además de que disminuye la probabilidad de que se produzca una intoxicación e incrementa la bio disponibilidad, de manera que se ha constituido como una principal alternativa terapéutica en el caso de enfermedades infecciosas. ⁽²¹⁾

El mismo estudio da a conocer que es muy importante contar con sistemas de administración específicos para los nanofármacos ya que estos ayudan a que la concentración de estos incremente en los sitios donde son necesarios, es decir, en los lugares que presenten infecciones, disminuyendo posibles efectos secundarios además de que dependiendo del sistema de administración la vida media se alarga y la toxicidad baja, todo esto es concuerda con el estudio de Urrejola et. al en donde se menciona que la principal ventaja de la utilización de sistemas específicos para la administración de

nanofármacos disminuyen los efectos secundarios, ya que se concentran específicamente en el sitio de acción deseado. ^(18,21)

DISCUSIÓN

El uso de los bacteriófagos para el tratamiento de enfermedades infecciosas empezó hace más de 80 años con el descubrimiento de Felix d'Herelle y empezaron las primeras aplicaciones para comprobar su eficacia y seguridad, el primer paciente en ser curado con el uso de bacteriófagos se trataba de un niño de 12 años que presentaba disentería hemorrágica, fue ahí cuando se dieron cuenta que el uso de la terapia con fagos era segura, sin embargo, el descubrimiento de antibióticos activos contra grandes grupos de bacterias hizo que los estudios sobre los fagos quedarán relegados ⁽³⁾

Según (García et al. 2005) consideran que la disentería hemorrágica abarca aproximadamente el 15% de las causas por las cuales los niños son llevados a una casa de salud, y que la bacteria causante más frecuente es la *Shigella* spp por lo que su morbi-mortalidad es elevada. La Organización Panamericana de la Salud, la Organización Mundial de la Salud, recomienda que el tratamiento adecuado para la diarrea hemorrágica se basa en el uso de antibióticos para combatir la *Shigella*, debido a que se ha demostrado mejoría del cuadro clínico y menos complicaciones, aunque como mencionan los autores “La elección del antibiótico constituye un problema dada la creciente resistencia de este agente” ⁽²²⁾.

El tratamiento contra la shigelosis se ha ido modificando debido a la resistencia antibacteriana. En 1940 en Japón se descubrieron cepas de *Shigella* que no cedían ante las sulfonamidas. Posteriormente en 1950 se observó que esta bacteria también desarrollo defensa contra las tetraciclinas y el cloranfenicol, convirtiendo a la ampicilina como medicamento de primera línea. En el año de 1980 este germen también superó a la ampicilina, ubicando al clotrimazol como el tratamiento de elección. Hasta el año 2007 el manejo contra la Shigelosis consistía en la administración de fluoroquinolonas, β -lactámicos y el cotrimoxazol, sin embargo, nuevamente esta bacteria desarrolló resistencia. ⁽²³⁾

El estudio realizado (Abreu et al. 2021) dio como resultado que: *Shigella* spp. Es resistente en un 84% al ácido nalidíxico y un 48% a la ampicilina, aunque no presentan resistencia al ciprofloxacino, al cloranfenicol y a la amikacina, por otro lado, con un 72 % la *Shigella sonnei* mostró resistencia al ácido nalidíxico, seguido de un 40% hacia la

ampicilina y hacia el sulfametoxazol-trimetoprim el 32%, respectivamente, pero ninguna cepa indicó resistente al ciprofloxacino, al cloranfenicol y a la amikacina. ⁽²³⁾

En el año de 1921 en París gracias a los ensayos de un laboratorio fue posible la comercialización de los primeros medicamentos que contenían fagos, algunos de ellos eran el Bacto-coli-phage y el Bacto-staphy-phage, que eran productos activos contra enfermedades causadas por *E. coli* y *Staphylococcus aureus* respectivamente, estos fueron llevados al mercado por la compañía que actualmente se la conoce como L'Oreal. La comercialización de dichos productos llevó a que compañías en países como Estados Unidos comiencen sus propias investigaciones sobre el uso de fagos. ⁽²⁴⁾

Las primeras aplicaciones fueron a nivel de la industria de alimentos, en donde una compañía norteamericana llamada Intralixy consiguió el permiso de la FDA para la utilización de dos productos en alimentos para consumo humano, se tratan del ListShield y el EcoShield, que van a actuar contra la *Listeria monocytogenes* y la *E. coli* respectivamente. En los años siguientes esta misma compañía siguió con sus estudios y cuentan con cócteles de fagos como lo son los denominados PLSV-1 y INT-401 que son utilizados para enfermedades causadas por *Salmonella* y *Clostridium perfringens* respectivamente. ⁽²⁴⁾

Estudios de muestran que el tratamiento antibiótico para la infección causada por *Salmonella* es cada vez menos eficiente a causa del desarrollo cepas de *Salmonella* resistentes a estos tratamientos, además sus efectos adversos también “genera una necesidad creciente de tratamientos alternativos”, y aunque se están desarrollando nuevas alternativas para el tratamiento por ejemplo el uso de microorganismos probióticos, sigue existiendo una racha entre su uso seguro y la posibilidad de que estos probióticos actúen como patógenos oportunistas que no puedan ser atacados con antibióticos. ⁽²⁵⁾

Los primeros estudios actuales que fueron realizados en la década pasada demuestran que los fagos son de utilidad en aquellas infecciones que tienen como agente causal a microorganismos como la *Salmonella* entérica, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* y *Pseudomona aeruginosa* principalmente, como ejemplo de esto tenemos el éxito en la aplicación alimentaria del fago O157:H7 que fue utilizado para detener la colitis hemorrágica causada por *Escherichia coli*, también se puede destacar el fago T4 que actúa contra el mismo microorganismo mencionado anteriormente, su principal acción es la inhibición de la absorción y replicación de esta bacteria causante de diarrea

toxicológica, por lo que se posicionó como principal alternativa terapéutica ya que también se evidencio que el uso de este fago no modifica la flora del intestino. ^(3,10)

En los últimos años uno de los principales problemas que presentan la mayoría de los países es la multirresistencia de las bacterias contra los antibióticos, lo que ha llevado a que los países más desarrollados retomen los estudios sobre los fagos, ya que la aparición de bacterias sensibles a 1 o 2 antibióticos se ha vuelto un problema, y la fagoterapia aparece como una alternativa esperanzadora para el tratamiento de las enfermedades bacterianas. ⁽³⁾

Dentro de los estudios más actuales, para el 2010, la compañía norteamericana ubicada en Maryland, Estados Unidos, Intralytix se encontraba en pleno desarrollo, conjuntamente con ayuda del Instituto Tbilisi, de un polímero llamado PhagoBioDerm que puede ser utilizado de manera tópica principalmente en pacientes con infecciones cutáneas, además se sabe que esté preparado es activo contra los principales microorganismos causantes de infecciones de piel como el *S. aureus*, *Pseudomona*, *Streptococcus*, entre otros, además la ventaja de este polímero es que para potenciar su acción lítica, se encuentra unido a un antibiótico de amplio espectro (ciprofloxacina), lo que hace que aumente su acción y sea más eficaz. ⁽²⁴⁾

A pesar de existir varios estudios en donde se demuestran las múltiples ventajas de la fagoterapia, en un artículo realizado por Angel Lopardo, se menciona que aún existen ciertos inconvenientes en el uso de los mismos, el autor llega a mencionar que no existen guías que regulen el uso de los fagos y también toma importancia el ámbito legal ya que el uso de estos preparados no se encuentran totalmente aprobados, además también menciona que no existen cepas de fagos que sean únicamente líticos, por lo que al administrarlos, su eficacia disminuye, así mismo menciona que cada cierto tiempo los cócteles de fagos deben irse modificando ya que algunas bacterias suelen presentar patrones de resistencia, lo que contribuye también a la reducción de su eficacia. ⁽³⁾

Vinay Bhardwaj, Ajeet Kaushik, Ziad M. Khatib, et al, en su artículo publicado el año 2019 refieren que para el desarrollo de medicamentos basados en la nanotecnología existen muchos retos y dificultades que se traducen en altos costos y en una inversión importante de tiempo, sin embargo todas estas dificultades son pasadas por alto al momento de tomar en cuenta los beneficios que este tipo de medicina moderna acarrea, como por ejemplo técnicas innovadoras en cuanto al tratamiento de cáncer y de problemas cerebrales, pero que a pesar de que existen muchas dificultades técnicas y no

técnicas, según los autores antes mencionados, los puntos más importante son que no existe un método analítico que cuantifique en tiempo real la biodistribución de nanopartículas y liberación de fármacos, en la clínicas lo cual se traduciría en un marcador de eficacia.

También indican que un punto a considerar es los análisis preclínicos que deben ser realizados, para la realización de estos medicamentos, los cuales para que tengan validez clínica deben tener una muestra considerable, así mismo tendrían que ser métodos que no causen dolor a los organismos en los que se esté realizando la prueba, que en este caso generalmente suelen ser animales, para ello usan como ejemplo el proceso por el cual trascurrió el primer fármaco nano Doxil® que en su momento paso por un ensayo clínico fallido hasta su mejora que aun continua en proceso, atravesando por su escasez hasta llegar a la producción de su similar genérico Lipodox®, lo cual demuestra que aparte del desarrollo de este tipo de fármacos también es importante tener en cuenta el desarrollo de sus versiones genéricas, como lo indica Davenport en el año del 2014.⁽¹⁷⁾

En uno de los artículos realizados por Castro J y sus colaboradores en el año 2013 nos hablan acerca de estudios realizados en 449 pacientes a los cuales se les administraron infusiones de estos dos nanofarmacos, arrojando resultados que los llevaron a observar cada una de las contraindicaciones que presentaban los pacientes con paclitaxel y docetaxel, una de las reacciones a la que mayor importancia dieron fue a la hipersensibilidad. La mayoría de las reacciones se resolvieron aumentando la premedicación reduciendo la velocidad de dosificación y luego aumentando gradualmente la velocidad. Algunos autores sugieren alternativas a la reducción de la tasa de dosificación, como reducir la concentración de dosificación o considerar un régimen de desensibilización cuando se administran dosis aumentadas.⁽²¹⁾

Debido a que hay pocos estudios realizados acerca de la nanofarmacología hay uno realizado en el que nos hablan de la necesidad inmediata de que realizar nuevas tecnologías que sean específicas para que la efectividad de los nanomedicamentos tanto recientes como los ya antes desarrollados que se administran para el tratamiento contra el cáncer y los trastornos neurológicos. A partir de la aceptación de la FDA para la primera administración de fármacos con nanotecnología "Doxil" en 1995, se ha producido una aceleración en su crecimiento en el mercado de la quimioterapia con nanotecnología para el cáncer y las enfermedades neurológicas, fueron alrededor de 50

de nanofarmacos en el mercado y varios en estudios realizados de manera clínica. En el año 2017 fue aprobado por la FDA "Kymriah" que es otro de los nanomedicamentos que fueron desarrollados mediante esta nanotecnología contra los tumores cancerígenos, el cual se basaba en la inmunoprofilaxis de células T con CAR. ⁽²⁰⁾

En la recomendación de 2011 de la Comisión Europea, nos habla del uso de nanomateriales aquellos que son naturales o artificiales, los cuales están formados por partículas en estado libre o en forma de agregados que son adecuados para la elaboración de cualquier nanofarmaco, es así que hablan de que estos ingresan de manera más factible y rápida al torrente sanguíneo por medio de varias rutas como son la piel, el tracto respiratorio o intestinal, incluso por vía parenteral. Esta transferencia de nanopartículas a la sangre asegura la interacción entre los nanomateriales, el plasma y los elementos sanguíneos, los mismos que al ser usados con los nanofarmacos será de mayor eficacia para poder asegurar un tratamiento verídico contra cualquier tipo de cáncer. ^(19,21)

CONCLUSIONES

A partir de la evidencia recolectada deducimos que tanto la fagoterapia como la nanofarmacología son alternativas que podrían revolucionar la medicina como la conocemos actualmente debido a que según los estudios analizados y a pesar de que no existe la suficiente evidencia de su eficacia, en comparación a la utilización de antibióticos u otros fármacos, en los artículos que hemos podido analizar observamos que estos pueden constituir una buena opción terapéutica para algunas enfermedades causadas por microorganismos multirresistentes, como es el caso de la fagoterapia, y otras enfermedades como el cáncer de páncreas que han sido tratadas de manera eficaz con el uso de la nanofarmacología. A pesar de los pocos estudios realizados, se ha demostrado que el empleo de estas terapias da buenos resultados como es el caso de los nanofármacos, en el cual su función se basa en aumentar la biodisponibilidad del medicamento con la administración de pequeñas dosis siendo estas eficaces para el tratamiento del paciente.

Al conocer sobre la existencia de la resistencia microbiana ante algunos antibióticos, así como la incidencia de cáncer y de otras enfermedades que aumenta año tras año a nivel mundial, consideramos que es importante que se retomen los estudios e investigaciones no solo a nivel de Latinoamérica y Europa, si no a nivel mundial sobre la utilización y seguridad de estas alternativas terapéuticas y su uso en otro tipo de

enfermedades y no solamente en las mencionadas anteriormente, así como también la creación de guías medicas que puedan ser aprobadas y empleadas dentro de las diferentes casas de salud.

Finalmente es importante recalcar que, para el desarrollo de estas dos técnicas innovadoras de la salud y acceso a las mismas, se requieren de altos costos, y aunque se ha visto que la relación costo beneficio de estos tratamientos es la adecuada, no es accesible para la población en general, por lo tanto, se deberían de crear alianzas entre el sector público y privado con el fin de reducir costos, pues creemos que la salud tiene que ser para todos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jimenez Quiceno MSc, PhD. JN, Gallego Gómez MA. Bacteriófagos más allá de la fagoterapia. Hechos Microbiológicos [Internet]. el 16 de agosto de 2022 [citado el 26 de febrero de 2023];13(1):20–36. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/hm/article/view/349832/20809039>
2. Catalina PP, Angela-Victoria HM, Andrés-Fernando GB, Martha-Josefina VF. Fagoterapia, alternativa para el control de las infecciones bacterianas. Perspectivas en Colombia. Vol. 20, Universitas Scientiarum. Pontificia Universidad Javeriana; 2015. p. 43–60.
3. Lopardo HA. Fagothrapy: Multi-drug resistance compel us to review the past. Rev Argent Microbiol [Internet]. el 1 de enero de 2017 [citado el 26 de febrero de 2023];49(1):1–2. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-microbiologia-372-pdf-S0325754117300408>
4. Talavera-González JM, Talavera-Rojas M. Bacteriófagos, los virus come-bacterias: historia de dos mentes científicas. Revista Digital Universitaria [Internet]. el 10 de septiembre de 2021 [citado el 5 de marzo de 2023];22(5). Disponible en: https://www.revista.unam.mx/wp-content/uploads/v22_n5_a9.pdf
5. Domínguez Navarrete N. Bacteriófagos. Revista de la Facultad de Medicina Humana [Internet]. el 15 de enero de 2020 [citado el 5 de marzo de 2023];20(1):164–5. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rfmh/v20n1/2308-0531-rfmh-20-01-164.pdf>
6. Guevara Agudelo FA, Muñoz Molina LC, Navarrete Ospina J, Salazar Pulido LM, Pinilla Bermúdez G. Innovaciones en la terapia antimicrobiana. Nova [Internet]. 2020 [citado el 12 de marzo de 2023];18(34):9–25. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1794-24702020000200009
7. Venturini C, Fabjian AP, Cy Lin R. Bacteriophage therapy for severe infections. Microbiol Aust [Internet]. 2019 [citado el 12 de marzo de 2023];40(1):20–3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31587298/>
8. Ortega-Peña S, Hernández-Zamora E. Microbial biofilms and their impact on medical areas: Physiopathology, diagnosis and treatment. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. 2018 [citado el 12 de marzo de 2023];75(2):79–88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658950/>
9. Smith S, Waters V, Jahnke N, Ratjen F. Standard versus biofilm antimicrobial susceptibility testing to guide antibiotic therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. el 10 de junio de 2020 [citado el 11 de marzo de 2023];2020(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7388933/>

10. Reina J, Reina N. Palabras clave: Bacteriofagos; Fagoterapia [Internet]. Vol. 31, Rev Esp Quimioter. 2018 [citado el 10 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159377/pdf/revespquimioter-31-101.pdf>
11. Apolinário AC, Salata GC, Bianco AFR, Fukumori C, Lopes LB. Opening the pandora's box of nanomedicine: There is needed plenty of room at the bottom. Quim Nova [Internet]. el 1 de febrero de 2020 [citado el 13 de marzo de 2023];43(2):212–25. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/qn/a/6kBXtzscWhJD7Fff57qVkmq/?lang=pt>
12. Rojas-Aguirre Y, Aguado-Castrejón K, González-Méndez I. La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer? Educacion Quimica [Internet]. el 1 de octubre de 2016 [citado el 13 de marzo de 2023];27(4):286–91. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2016000400286
13. Aguilar ZP. Nanopharmacology. En: Nanomaterials for Medical Applications [Internet]. Elsevier; 2013 [citado el 13 de marzo de 2023]. p. 293–360. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123850898000078>
14. Bhardwaj V, Kaushik A, Khatib ZM, Nair M, McGoron AJ. Recalcitrant issues and new frontiers in nano-pharmacology [Internet]. Vol. 10, Frontiers in Pharmacology. Frontiers Media S.A.; 2019 [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.01369/full>
15. Matai I, Garg D, Gupta U, Sachdev A. Nanopharmacology Intervention in Human Pathological Diseases. Intelligent Nanomaterials for Drug Delivery Applications [Internet]. el 1 de enero de 2020 [citado el 13 de marzo de 2023];123–39. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128178300000072>
16. Abdussalam-Mohammed W. Review of Therapeutic Applications of Nanotechnology in Medicine Field and its Side Effects. Journal of Chemical Reviews [Internet]. el 1 de julio de 2019 [citado el 13 de marzo de 2023];1(3):243–51. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/335243511_Review_of_Therapeutic_Applications_of_Nanotechnology_in_Medicine_Field_and_its_Side_Effects
17. Mazón-Suástegui JM, Tovar-Ramírez D, Ortiz-Cornejo NL, García-Bernal M, López-Carvallo JA, Salas-Leiva JS, et al. Efecto de medicamentos homeopáticos sobre crecimiento, supervivencia y microbiota gastrointestinal, en juveniles del pectínido *Argopecten ventricosus*. Rev MVZ Cordoba [Internet]. 2019 [citado el 13 de marzo de 2023]; 24(3):7328–38. Disponible en:

- http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-02682019000307328
18. Urrejola MC, Soto L V, Zumarán CC, Peñaloza JP, Álvarez B, Fuentevilla I, et al. Sistemas de Nanopartículas Poliméricas II: Estructura, Métodos de Elaboración, Características, Propiedades, Biofuncionalización y Tecnologías de Auto-Ensamblaje Capa por Capa (Layer-by-Layer Self-Assembly) Polymeric Nanoparticle Systems: Structure, Elaboration Methods, Characteristics, Properties, Biofunctionalization and Self-assembly Layer by Layer Technologies [Internet]. Vol. 36, Int. J. Morphol. 2018 [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022018000401463&lng=es
 19. Lizarazo-Salcedo CG, González-Jiménez EE, Arias-Portela CY, Guarguati-Ariza J. Nanomateriales: un acercamiento a lo básico Nanomaterials: Being Closer to Basics [Internet]. Vol. 64, Nanomateriales: Artículo especial Med Segur Trab (Internet). 2018 [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2018000200109&lng=es.
 20. Barata-Silva C, Maria Gobbo dos Santos L, Alves Vicentini-Neto S, Duque Magalhães C, do Couto Jacob S, Costa Moreira J. Nanomedicamentos: regulamentação e controle de qualidade. Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia [Internet]. el 31 de mayo de 2021;138–51. Disponible en: <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1765>
 21. Téllez Meneses JA. Nanoencapsulamiento como estrategia para mejorar la entrega de medicamentos para el tratamiento de enfermedades infecciosas: una visión general Nanoencapsulation as strategy for enhancing drug delivery for infectious diseases treatment: an overview. Rev Colomb Biotecnol [Internet]. 2021 [citado el 13 de marzo de 2023];23(2):3–5. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/biote/v23n2/0123-3475-biote-23-02-3.pdf>
 22. García Gariglio L, Algorta G, Pérez MarC, Rubio I, Montano A. Diarrea con sangre.: Etiología y tratamiento antibiótico en niños asistidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. Enero 2003-abril 2004. Arch Pediatr Urug [Internet]. 2005 [citado el 13 de marzo de 2023];76(4):285–8. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492005000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 23. Duarte RA, Hernández del Sol CR, Mesa Delgado Z, García Gómez D, Bermúdez Alemán RI, Meras Jáuregui RM. Resistencia antimicrobiana de cepas de Shigella aisladas en el Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda [Internet]. Vol. 15, Acta Médica del Centro. 2021 [citado el 13 de marzo de 2023]. p. 270–9. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272021000200270&lang=pt

24. Segundo A N, Hernández B E, López V O, Torres, A O. Los bacteriófagos como una alternativa en el tratamiento de enfermedades infecciosas Bacterianas (Fagoterapia). Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas [Internet]. 2010 [citado el 12 de marzo de 2023];41(3):17–26. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57916078003>
25. Gut AM, Vasiljevic T, Yeager T, Donkor ON. Salmonella infection - prevention and treatment by antibiotics and probiotic yeasts: a review. Microbiology (Reading) [Internet]. el 1 de noviembre de 2018 [citado el 13 de marzo de 2023];164(11):1327–44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30136920/>