

**BACTERIOFAGOS COMO ALTERNATIVA ANTIMICROBIANA Y SU
APLICACIÓN EN LA MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
MONOGRAFIA**

KEVIN ALBERTO BARRIOSNUEVO PÉREZ

UNIVERSIDAD DE CORDOBA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
PROGRAMA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
2020

**BACTERIOFAGOS COMO ALTERNATIVA ANTIMICROBIANA Y SU
APLICACIÓN EN LA MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
MONOGRAFIA**

KEVIN ALBERTO BARRIOSNUEVO PÉREZ

DIRECTORA:

VANEZA TIQUE SALLEG M. Sc

CO-DIRECTORA:

MARYORIS SOTO LOPEZ, P.h.D

UNIVERSIDAD DE CORDOBA

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

PROGRAMA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

2020

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	8
2. JUSTIFICACIÓN	9
3. METODOLOGÍA	10
4. OBJETIVOS	11
4.1 GENERAL	11
4.2 ESPECÍFICOS	11
5. ESTADO DEL ARTE	12
5.1 TAXONOMÍA DE LOS BACTERIÓFAGOS	12
5.2 ESTRUCTURA DE LOS BACTERIÓFAGOS	12
5.3 ULTRAESTRUCTURA DE LOS FAGOS	13
5.4 CICLOS DE REPLICACIÓN FÁGICA	14
5.4.1 <i>Ciclo lítico</i>	14
5.4.2 <i>Ciclo Lisogénico</i>	17
5.4.3 <i>Ciclo pseudolisogénico</i>	18
5.4.4 <i>Ciclo de infección crónica</i>	18
6. LA FAGOTERAPIA	19
6.1 VENTAJAS DE LA FAGOTERAPIA	21
6.2 DESVENTAJAS DE LA FAGOTERAPIA	22
6.3 LA FAGOTERAPIA EN MEDICINA VETERINARIA Y PRODUCCIÓN ANIMAL	22
6.3.1 <i>Avicultura</i>	23
6.3.2 <i>Producción Bovina</i>	24
6.3.3 <i>Acuicultura</i>	25
6.3.4 <i>Porcicultura</i>	26
6.3.5 <i>Estudios en otras especies Equino, Caninos y Conejos</i>	26
6.3.6 <i>Los bacteriófagos y el tratamiento del COVID 19.</i>	27
7. CONCLUSIÓN	29
8. BIBLIOGRAFIA	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de un fago	14
Figura 2. Ciclos de replicación de los fagos	19

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. Clasificación taxonómica del orden Caudavirales	12
TABLA 2. Eventos históricos relacionados con el estudio e implementación de los bacteriófagos.	20
TABLA 3. Principales compañías internacionales que elaboran productos a bases de bacteriófagos para sector agropecuario e industrias de alimentos.	23

RESUMEN

Los bacteriófagos son considerados agentes biológicos naturales que controlan las poblaciones de bacterias existentes en casi todos los ecosistemas del planeta, estos han sido estudiados por su potencial bactericida como alternativa antimicrobiana para combatir la resistencia bacteriana a los antibióticos en humanos y en el sector agropecuario, ya que esta es cada vez más elevada en los países de altos ingresos como los de bajos ingresos. Los rangos de resistencia a los antibióticos más utilizados estudiado en 22 países por la OMS van desde 0% al 82%, en el caso de las penicilinas el rango de resistencia oscila 0 a 51% y en la ciprofloxacina de 8 a 65%. El uso de la fagoterapia apunta a ser una de las alternativas más viables para el control de agentes bacterianos resistentes a antibióticos alcanzando una efectividad al tratamiento hasta de un 75% y que puede llegar 100% en comparación con otras alternativas. En el ámbito de las ciencias veterinarias los fagos estudiados han demostrado ser efectivos en las industrias avícola, acuícola y ganadera.

Palabras Clave: Fagoterapia, resistencia bacteriana, producción animal, sector Agropecuario (fuente: MeSH).

ABSTRACT

Bacteriophages are natural biological agents that control the populations of bacteria existing in almost all ecosystems on the planet, these have been studied for their alternative bactericidal potential as an antimicrobial to combat bacterial resistance to antibiotics in humans and in the agricultural sector, since this is increasingly high in high-income countries as well as low-income ones. The ranges of resistance to the most widely used antibiotics studied in 22 countries by the WHO range from 0% to 82%, in the case of penicillin the range of resistance ranges from 0 to 51% and in ciprofloxacin from 8 to 65%. The use of phage therapy aims to be one of the most viable alternatives for the control of bacterial agents resistant to antibiotics, reaching a treatment effectiveness of up to 75% and that can reach 100% compared to other alternatives. In the field of veterinary science, the phages studied have proven to be effective in the poultry, aquaculture and livestock industries.

Key Words: Phage therapy, bacterial resistance, animal production, Agricultural sector (source: MeSH).

1. INTRODUCCIÓN

Los bacteriófagos o fagos son virus que infectan y se replican dentro de la célula bacteriana de manera especie-específica sin invadir otras células; estos virus son las entidades biológicas más abundantes del planeta y están presentes en casi todos los ambientes (1). Los bacteriófagos han sido empleados como alternativa antimicrobiana desde su descubrimiento para tratar enfermedades como disentería e infecciones bacterianas de tipo cutáneo producida por *Staphylococcus* spp., , logrando resultados eficaces al tratamiento (2).

Considerando la eficacia de esta alternativa fueron efectivo esta bioterapia quedó relegada? en los países de Europa occidental y América, debido al descubrimiento de antibióticos como la penicilina y más tarde las sulfamidas, moléculas con mayor espectro , sin embargo, países como Polonia, Georgia y la Antigua Unión Soviética, siguieron investigando los bacteriófagos e implementando la bioterapia como alternativa terapéutica en sus centros de salud (3).

Cabe resaltar que, debido a la problemática mundial que se enfrenta a la resistencia y multiresistencia bacteriana a los antibióticos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) () ha reportado resistencia a los antibióticos cada vez más elevadas, en gran parte de los países, sin importar su condición económica (4). Esta situación ha generado que los tratamientos con antibióticos sean cada vez menos efectivos, y que se busquen alternativas cada vez más viables y económicos como la fagoterapia para hacerle frente a las infecciones bacterianas (5).

Las bacteriófagos debido a su capacidad antimicrobiana y otras propiedades han sido estudiados en diferentes campos de la medicina como pediatría, estomatología, inmunología, cirugía, urología y dermatología (6). De manera análoga, también han sido investigados para su aplicación en agricultura, acuicultura, industrias alimentarias, ingeniería ambiental, ecología y medicina veterinaria (7).

Esta monografía, recopila la información científica sobre el tema, que permitirá comprender los aspectos conceptuales e históricos más relevantes el uso de bacteriófagos como alternativa antimicrobiana en el campo de la Medicina Veterinaria y la Producción Animal.

2. JUSTIFICACIÓN

Las infecciones de origen bacteriano se han convertido en un problema de salud pública a nivel mundial cada vez más difícil de solucionar, debido a la resistencia que las bacterias han adquirido a los fármacos usados en los tratamientos de estas (8); en este aspecto, se reportan rangos de resistencia a los antibióticos más utilizados desde 0 a 82 %; siendo para penicilina de 0 a 51 % y para Ciprofloxacina de 8 a 65 % en 22 países estudiados por la OMS (4). En América latina existe una alta resistencia a los antibióticos de las familias de los betalactámicos y macrólidos, provenientes de uso humano y producciones pecuarias (9).

Aunque muchos científicos han estudiado diversas alternativas antimicrobianas para el control de bacterias resistente a los antibióticos, la fagoterapia apunta a ser una de las alternativas más viables para el control de agentes bacterianos resistentes y multirresistente a los antibióticos hallándose efectividad de 75 % al 100% (1). Aunque se han realizado diversos estudios de los bacteriófagos como alternativa antimicrobiana en muchos campos, pocos son los estudios e investigaciones que hacen énfasis en esta temática en el ámbito de medicina veterinaria y producción animal (7).

Todos los aspectos anteriores, señalan la posibilidad de conocer más de la temática y su aplicación en el campo de la medicina veterinaria y la producción animal, brindando de esta manera información valiosa a los profesionales del sector agropecuario.

3. METODOLOGÍA

La referencia utilizada en esta monografía fue extraída de buscadores académicos como Scopus, ScienceDirect, Elsevier, SciElo, Google Académico y SCI-HUB, la busque se realizó utilizando las palabras claves relacionada con el tema a tratar en los idiomas de español e inglés, teniendo en cuenta un intervalo 5 años, el gestor bibliográfico utilizado fue Mendeley Desktop.

4. OBJETIVOS

4.1 General

Realizar una revisión de información científica para informar sobre los aspectos conceptuales e históricos más relevantes del uso de bacteriófagos como alternativa antimicrobiana en el ámbito de la Medicina Veterinaria y la Producción Animal.

4.2 Específicos

- Describir los principales eventos históricos relacionados con el conocimiento de los bacteriófagos.
- Ilustrar el mecanismo principal de acción de los bacteriófagos.
- Mostrar la aplicación de la fagoterapia en el ámbito de la Medicina Veterinaria y Producción Animal.
- Reconocer el impacto de la terapia con bacteriófagos en el tratamiento de COVID-19.

5. ESTADO DEL ARTE

5.1 Taxonomía de los bacteriófagos

La taxonomía de los bacteriófagos ha sufrido una serie de cambios desde su descubrimiento a principios del siglo XX (10), al transcurrir el tiempo los avances de la ciencia han hecho posible obtención de datos de genoma y proteoma de fagos gracias técnicas como secuenciación de nueva generación, metagenómica, espectrometría de masa, resonancia magnéticas nuclear entre otras, y el crecimiento de tecnología como la microscopia electrónica ha permitido visualizar las diversas formas de fagos que se han aislada (11).

Todas estas técnicas han llevado al reconocimiento de diversas morfologías de bacteriófagos, teniendo como criterio la composición genómica y morfología del fago para clasificarlo en rangos de órdenes, subórdenes, familias, subfamilias, géneros y especies (10). En la taxonomía actual el orden *Caudavirales* que es uno de los más importantes lo componen 9 familias, 44 subfamilias, 671 géneros y 1967 especies. La mayoría de los fagos descubiertos, se encuentran clasificado en el orden *Caudavirales* (Tabla 1), ampliamente distribuidos en todos los ecosistemas de la tierra; este orden representa el 96% de todos los fagos conocidos (12,13).

TABLA 1. Clasificación taxonómica del orden Caudavirales (13).

Orden	Familia	Composición Genómica	Subfamilia	Genero	Especies
<i>Caudavirales</i>	<i>Ackermannviridae</i>	dsDNA	44	761	1967
	<i>Autographiviridae</i>	dsDNA			
	<i>Chaseviridae</i>	dsDNA			
	<i>Demereciviridae</i>	dsDNA			
	<i>Drexleriviridae</i>	dsDNA			
	<i>Herelleviridae</i>	dsDNA			
	<i>Myoviridae</i>	dsDNA			
	<i>Podoviridae</i>	dsDNA			
	<i>Siphoviridae</i>	dsDNA			

5.2 Estructura de los Bacteriófagos

Los bacteriófagos o fagos son virus que infectan y se replican en las células bacterias de forma especie-específica sin infectar otras células, estos son parásitos obligados intracelulares los cuales necesitan estar dentro de una bacteria para poder replicarse, ya que carecen de su propia maquinaria metabólica para poderse propagar (14).

Los bacteriófagos están formados por material genético, proteínas y receptores proteicos; su composición genómica lo regular tiende a ser en su mayor porcentajes de dos tipos de ácido desoxirribonucleico de doble cadena (dsADN) o ácido ribonucleico de doble cadena (dsARN), aun-que pueden haber fagos en un menor

porcentaje de genoma ácido desoxirribonucleico de cadena simple (ssADN) o ácido ribonucleico de cadena simple (ssARN) (15).

El tamaño de los fagos oscila entre 20 y 200 nm, se ha estimado que existen 10^{10} fagos/ litro de agua de mar y en agua potable sea hallado $10^5 - 10^6$ fagos/ ml. Estos fagos ejercen un excelente control biológico sobre las bacterias en los ecosistemas acuático (16). Los fagos pueden vivir en otros ecosistemas como la flora intestinal de los organismos vivos como de los bovinos alcanzando concentraciones que van 10^9-10^{10} fagos/ml, en humanos pueden alcanzar $>10^8$ fagos/ ml, también en los suelos se han encontrado $10^5 - 10^6$ fagos/ g, en plantas $> 10^6$ fagos/ g (17,18).

5.3 Ultraestructura de los fagos.

Los fagos están estructuralmente conformados por tres partes importantes: cabeza o cápside, cuello o tubo de la cola y las fibras del tallo o cola (Figura 1), la cápside de los fagos está formada por proteínas o lipoproteínas, dentro de la cual se encuentra el genoma; el cuello es una estructura tubular por medio del cual el genoma pasa al hospedero al momento de realizarse la penetración (19).

La cola le permite al bacteriófago acoplarse a la membrana de la célula del hospedero. Esta estructura puede tener otras subestructuras menores como fibras, en las cuales se ubican los receptores que permiten el reconocimiento y unión del fago a la bacteria, placa o plato base y espículas que son estructuras de fijación, se cree que el 96% de los fagos tiene cola, el resto por lo regular son de tipo filamentosos y pleomorfos (20)

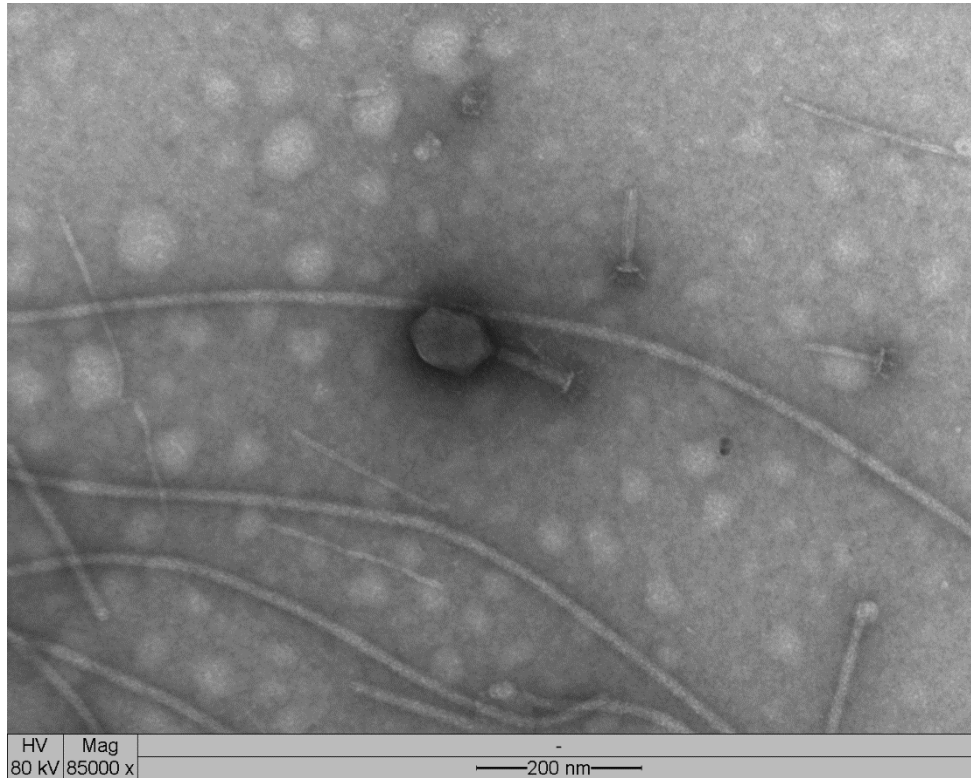


Figura 1. Estructura de un fago (Soto, 2019).

5.4 Ciclos de replicación fágica

Los fagos replican su material genético solo en bacterias, para ello han desarrollado dos ciclos replicativos, según estos se pueden clasificar a los fagos en dos tipos: Virulentos que realizan el ciclo *lítico* y en atemperados los que realizan el ciclo *lisogénico* (2), pero en estos ciclos pueden existir variaciones como son la *seudolisogenia* (infección continua) e *infección crónica* (liberación de progenie a través de la gemación) las cuales se dan cuando el hospedero carece de nutrientes (Figura 2)(18).

5.4.1 Ciclo lítico

Los fagos virulentos que infectan la célula hospedero en este ciclo tienen la opción de iniciar la replicación provocando la lisis celular, este ciclo se caracteriza por ser de mayor velocidad de propagación, replicación y liberación que el otro ciclo. Por lo general, los fagos que desarrollan este ciclo son seleccionados para realizar fagoterapia (21).

5.4.1.1 Adsorción

La adsorción o fijación a la superficie de la célula bacteriana es el primer paso del ciclo lítico, los fagos pueden unirse a la superficie de las células hospedero por los siguientes elementos (21).

5.4.1.1.1 Receptores de la pared celular.

La naturaleza de estos receptores puede ser proteica, lipoproteica, polisacaridica, lipopolisacaridica, de ácido teicoico, flagelos y pili. El genoma de la bacteria es el que determina la síntesis de estos receptores, lo que significa que un proceso de mutación en los receptores, puede convertir a una bacteria sensible o resistente a los bacteriófagos. La presencia de estos receptores va a ampliar o reducir el espectro de los fagos a una especie o cepa de bacteria (22).

En caso de las bacterias Gram negativas, cualquiera de las estructuras mencionadas anteriormente puede ser receptores para algunos fagos, pero en las bacterias Gram positivas la fijación a la membrana es más compleja debido a que la mureína tiene lugar de unión diferente (22).

5.4.1.1.2 Característica de la placa balsa.

En esta etapa del ciclo, la placa balsa del fago es la que tiene contacto con el receptor de la célula hospedero, al igual que las fibras de los fagos que mantienen la fijación (19).

5.4.1.1.3 Presencia de cofactores.

Entre los cofactores de adsorción se encuentran iones de calcio, magnesio y algunos aminoácidos van a ayudar que se mantenga la unión entre fago y célula hospedero (19).

5.4.1.1.4 Concentración fagos y bacterias.

Estos factores son importantes ya que limita las uniones que se establecen al azar entre fagos y bacterias, y al existir un número proporcional de bacterias y fagos se garantizan la unión (19).

5.4.1.2 Penetración.

Después de la fijación, el fago penetra con la punta de la cola la capa del peptidoglicano y la membrana interna de la célula del hospedero, liberando una lisozima que despolimeriza las uniones de acetilmurámico y acetilglucosamina del peptidoglicano de la pared bacteriana (23), este proceso produce una disminución de la rigidez de la pared bacteriana, ocasionando una pequeña perforación a través del espacio periplasmático y la capa de peptidoglicano, cuando es un bacteriófago del orden *Caudovirales*, las fibras y las vainas de la cola del fago cambian de forma y el orden de sus protómeros protéticos para permitir que el canal central de la cola atraviese la pared bacteriana (23).

Cuando el extremo de la canal central llega a la membrana del citoplasma de la bacteria, el genoma deja la cápside pasa a través del canal y llega al citoplasma, el cual circula de forma normal por la unión de extremos cohesivos de la ligasa de la

bacteria evitando la degradación de la endonucleasa del hospedero (7); una vez se ha realizado este proceso, ocurre una fase de replicación y síntesis de los componentes virales. Cuando el fago libera su genoma recibe el nombre de “fantasma” y se pueden encontrar fijos en la membrana del hospedero o en el medio libre de interacción fago-bacterias (7).

5.4.1.3 Latencia.

Esta fase se caracteriza por la interrupción de síntesis de componentes y procesos metabólicos bacterianos y por la inducción de enzimas que dirigen la síntesis de los componentes fágico. En esta fase en los fagos de genoma ADN, cuando su material genético alcanza al citoplasma del hospedero, la ARN polimerasa del hospedero transcribe una parte del ADN fágico, los ribosomas que hay en las bacterias traducen el ARN mensaje y sintetizan una colección de enzimas fágicas (24).

Una parte de estas enzimas se encargan de interrumpir la síntesis de macromoléculas bacterianas, mientras que el resto de las enzimas se ocupan de dirigir los procesos de replicación del ácido nucleico del fago, los procesos de replicación del ácido nucleico del fago van a variar dependiendo del tipo de molécula si es ADN o ARN. Esta fase se caracteriza por que en el citoplasma bacteriano hay una acumulación de diferentes moléculas de ácido nucleico fágico y algunas de las proteínas que constituirán la capsida del fago (24).

5.4.1.4 Maduración.

En esta fase, los diferentes componentes fágicos se acoplan y dan lugar a fagos maduros; este proceso es controlado por el sistema de control codificado del ácido nucleico del fago, al mismo tiempo se van acumulan los capsómeros y las moléculas de ácido nucleico fágico se condensan (25).

La combinación de las subunidades de la cápsida con estas condensaciones de ácido nucleico da lugar a la formación de cabezas maduras; esta maduración se completa mediante un proceso de polimerización de otras subunidades que forman la cola, seguido del acoplamiento de cabezas y colas, que dará lugar a una nueva generación de fagos maduros e infectivos (25).

5.4.1.5 Lisis.

Los fagos utilizan diferentes proteínas codificadas en su genoma que participan en la lisis del hospedero, estas proteínas que tienen capacidad de degradar reciben el nombre endolisinas y peptidoglicano hidrolasas asociadas al fago o holina. La endolisinas es sintetizada durante la última fase del ciclo lítico, esta tiene como función degradar el peptidoglicano del hospedero y así dar liberación a la nueva generación fagos, esta proteína es la encargada de realizar la lisis desde dentro de hospedero (26).

Cuando las endolisinas desestabilizan la pared bacteriana se produce un desequilibrio osmótico entre el interior y el exterior de ésta, lo que provoca la lisis y muerte bacteriana. La proteína holina forma parte de la estructura proteica del fago, cuya función es realizar la degradación local del peptidoglicano que permita la entrada del material genético del fago; esta proteína realiza lisis del hospedero desde fuera (26).

La lisis en los fagos es controlada por los genes *Int* y represor *Cl*, que no se expresan al inicio de la infección fagica sino en el transcurso de eventos que son comunes en los ciclos lítico y lisogénico. Cuando las condiciones son favorables durante la fase inicial puede activarse la síntesis de los genes *Int* y *Cl*, para permitir la integración del fago en el cromosoma bacteriano permitiendo el progreso y mantenimiento del ciclo lisogénico (27).

El gen *Int* permite la integración del genoma del fago en el cromosoma bacteriano y el gen represor *Cl* desactiva la expresión de otros genes del fago a la vez que favorece su propia transcripción (27).

Los genes juegan un rol importante en el ciclo lisogénico ya que estos evitan la expresión y activación del ciclo de vida lítico y permite que las bacterias lisogenizadas se dividan y transmitan el ADN fágico como profago de manera vertical. La región reguladora de lisis también presenta el gen *Cro*, antagonista de gen *Cl* y su expresión junto con la de otros genes activa el ciclo lítico y la lisis de la bacteria (27).

5.4.1.6 Liberación.

El proceso de liberación fágica se inicia con la aparición en el citoplasma bacteriano de la proteína endolisina la cual causa la degradación de la membrana bacteriana, que se va debilitando produciendo la lisis por presión osmótica interna de la célula, liberando nuevas progenies de fagos y contenido celular bacteriano (28).

5.4.2 Ciclo Lisogénico

En este ciclo los fagos temperados no destruyen al hospedero después de la adsorción del fago y la penetración del material genético; aquí el material genético del fago se integra al cromosoma del hospedero mediante un evento de recombinación específica de sitio y a continuación se replican como parte del genoma bacteriano pudiendo permanecer en estado de latencia o también llamado estado de profago por periodo indefinido (29).

El estado del ciclo lisogénico puede alterarse por varios factores como calor, frio, radiaciones ultravioletas, mitomicina C o carencia de nutrientes, ocasionando que el profago se separe del cromosoma bacteriano induciendo de esta manera al fago a entrar al ciclo lítico (29).

Las bacterias infectadas por los fagos temperados continúan reproduciéndose por varias generaciones, llevando consigo la información genética del bacteriófago, y adquiere de esta manera resistencia al ser re infectada por el mismo tipo fago e inclusive por otros fagos similares al original (29).

5.4.3 Ciclo pseudolisogénico

Este ciclo ha sido poco estudiado y sus bases moleculares y fisiológicas no son aún bien comprendidas; se sabe que en este ciclo existe una producción continua de fagos en presencia de una abundante población bacteriana (30).

De esta manera han coexistido simultáneamente una densidad celular bacteriana y viral elevada, el panorama descrito es explicado por dos posibles situaciones: La primera, que hay presencia de una mezcla de células bacterianas sensibles y resistentes, y la segunda que hay una mezcla de fagos líticos y lisogénico (30).

Se cree que la pseudolisogénesis en este ciclo ocurre cuando la célula hospedera se encuentra en condiciones de limitación de nutrientes, caso en el que no hay energía disponible para que el fago produzca una respuesta lítica o lisogénica (31), pero dado el caso que se produzca un aumento de los niveles de nutrientes para la célula hospedera, los bacteriófagos van usar la energía celular necesaria para poder realizar expresión génica, lo cual lo llevara a producir lisogenia o lisis (30).

5.4.4 Ciclo de infección crónica

Este ciclo es desarrollado por los bacteriófagos de la familia *Inoviridae*, en este los fagos se forman de manera ininterrumpida en la célula hospedera sin ocasionar lisis y son liberados por poros específicos mientras terminan la maduración de los bacteriófagos, la síntesis de los fagos implica una disminución en la tasa de división de las células infectadas (32).

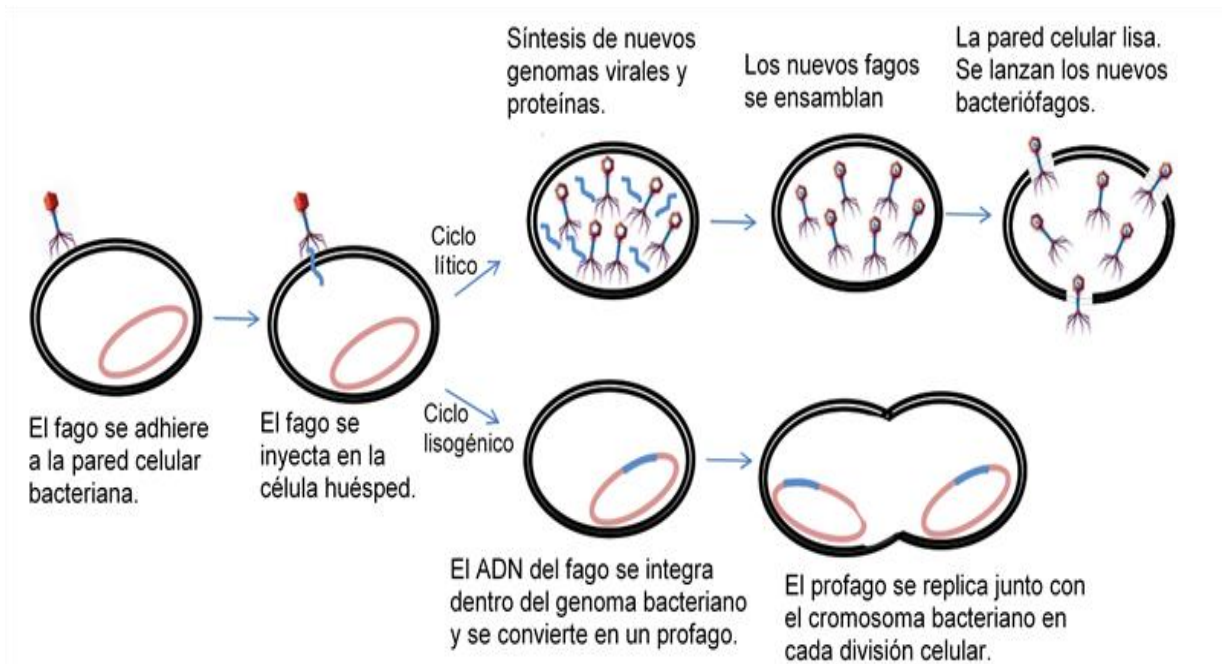


Figura 2. Ciclos de replicación de los fagos (21).

6. LA FAGOTERAPIA

El uso de los bacteriófagos y sus proteínas empleadas en el tratamiento de patógenos bacterianos causantes de las diversas infecciones o contaminaciones recibe el nombre de fagoterapia. Esta técnica ha sido estudiada para realizar bioterapia en humanos, animales, plantas e industria de alimentos, para el control de bacterianas patógenas durante décadas (33); su efectividad ha dependido en mayor medida de la vía de administración o método para ser usada (tabla 2), debiendo garantizar que los fagos usados no contienen genes tóxicos en su material genético para ser usado en la bioterapia (34).

Entre las vías de administración para realizar la fagoterapia en humanos y animales está la vía parenteral, oral, intraperitoneal, intrapleural, ótica, tópica, rectal y la inhalación sin embargo, las vías más comunes y efectivas son vía oral y tópica (35). En Polonia, República Georgia y Rusia tienen cerca de un siglo de estar usado esta alternativa en sus territorios; recientemente Francia, Bélgica, Suiza y Estados Unidos han comenzado a utilizar este tratamiento alternativo con respuesta eficaz para tratar los problemas de resistencia a los antibióticos (36). En Rusia, la fagoterapia ha tenido éxito en el tratamiento de infecciones de origen bacteriano en niños y lactantes, en casos de diarrea y gangrena gaseosa; en este país existen presentaciones comerciales de productos de fagos como tabletas, cremas, líquidos y otros (20).

TABLA 2. Eventos históricos relacionados con el estudio e implementación de los bacteriófagos.

Año	Evento	Referencias
1915	Descubrimiento de los bacteriófagos "enfermedad infecciosa aguda de micrococos"	(37)
1917	Se identifica y se usa el concepto de bacteriófago	(15)
1919	Primeros experimentos con fagos para el tratamiento de Disentería.	(38)
1921	Primera publicación sobre la terapia con fagos.	(36)
1923	Informe del éxito en los ensayos de terapia con fagos - Médicos de la Universidad de Baylor.	(5)
1920-1930	Elaboración de productos a base de fagos para cepas de estreptococos y bacilos "Staphylogel" y "gel labaled"	(20)
1928	Descubrimiento de la Penicilina, abandono de fagoterapia por países de América y países de Europa occidental.	(5)
1930	Creación del Instituto George donde inicia terapia con fagos.	(20)
1940	Visualización de los fagos por microscopia e inicio del grupo de bacteriófagos	(11)
1943	Descubrimiento que la mutación de las bacterias y la resistencia a los fagos ocurren sin selección	(11)
1952	Descubrimiento que el ADN de los fagos es material genético.	(11)
1952	Descubrimiento del proceso de transducción material genético realizado por fagos en <i>Salmonella</i> .	(11)
1954	Creación del Instituto Hirsfeld de Inmunología y Terapia Experimental, donde se realizan miles de estudios con fagos y se registran curaciones de resolución que van entre el 75 a 100%.	(20)
1955	Descripción de estructuras finales del fago T4 rII9.	(11)
1962	Primera clasificación taxonómica para los virus registrados	(11)
1970	Aislamiento de la enzima de retracción tipo II	(11)
1976	Secuenciación del genoma ssARN del fago MS2	(11)
1977	Secuenciación del genoma ssADN del fago ΦX174	(11)
1985	Exhibición pública de fagos desarrollados.	(11)
1889	Se mostró que los fagos son los organismos más abundantes en el agua.	(11)
1990	Se demostró el papel fundamental de los fagos en el recambio microbiano.	(11)
1996	Conversión lisogénica en <i>Vibrio cholerae</i> .	(11)
1999	Publicación de propuesta de mosaicismo y relación de fagos.	(11)
2002	Publicación de la aparente diversidad de los bacteriófagos su ecología y viromica.	(11)
2003	Primer genoma sintético del bacteriófago ΦX174.	(11)
2004	Abundantes genomas fágicos	(11)
2005	El Instituto Hirsfeld de Inmunología y Terapia Experimental crea centro de terapia con fagos.	(20)
2005	Estudio sobre la seguridad humana en la administración de preparaciones de fagos, el cual favoreció el inicio de fagoterapia en Europa occidental.	(39)

Año	Evento	Referencias
2006	La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), aprobó un ensayo clínico en Fase I con 42 pacientes con úlceras cutáneas para evaluar la seguridad de ocho combinaciones de fagos donde se obtuvieron resultados muy eficaces.	(40)
2006	La FDA y unión Europea aprobaron uso de fagos en industrias cárnicas, lácteas (Queso) y comida preparada.	(41)
2007	Inmunidad del bacteriófago CRISPR-CAS adaptativo.	(11)
2009	La FDA realizó estudio sobre la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la administración oral del fago T4 para tratar diarrea toxigénica por <i>E. coli</i> en niños, la cual demostró la eficacia al tratamiento.	(40)
2012	Utilización de nucleasas Cas9 ARN-girasa dirigida para edición de genoma.	(11)
2013	Ensayo clínico en fase I/II con terapia de bacteriófagos	(11)
2013	La unión europea realizó estudio para evaluar eficacia de fagoterapia local en quemaduras infectadas por <i>E. coli</i> y <i>P. aeruginosa</i> .	(40)
2017	La unión Europea realizó un ensayo clínico para comparar las eficacias del tratamiento convencional más fagos frente a la terapia sin fagos en el tratamiento de las úlceras del pie diabético infectadas por <i>S. aureus</i> .	(40)

6.1 Ventajas de la fagoterapia

Las ventajas en el uso de bacteriófagos y su proteínas para la realización de bioterapia incluyen: a) que los fagos pueden seleccionarse y producirse con facilidad a gran escala a nivel de laboratorio en meses, b) los fagos tienen la capacidad de crecer exponencialmente en el sitio de la aplicación potencial de la bioterapia permitiendo de esta manera uno mayor efecto el sitio de la infección, c) desarrollar cocteles de fagos para tratar bacteria resistente es más rápido y barato que elaborar nuevos antibióticos o antimicrobiano (5,14,42).

Los fagos son específicos para sus células hospederas lo que quiere decir que no van eliminar otros microbios beneficiosos, la aplicación de fagos en bioterapia es mínima y los efectos secundarios son nulos o muy mínimos en humanos, animales y plantas, los fagos pueden combinarse con otros tratamiento y drogas, como cocteles de fagos y antibiótico, las bacterias adquiere baja resistencia fagos y en caso que se presente dicha resistencia hacia ellos estos tienen la capacidad de mutar (43,44).

Los fagos tienen un mecanismo de acción diferente al de otras alternativas antimicrobianas que los hace muy efectivos al momento de usarlos, tienen una farmacocinética eficiente tanto la dosis inicial de fagos se incrementa exponencialmente al alcanzar el foco de la infección, los fagos tienen un efecto benéfico sobre el sistema inmunológico. Los fagos pueden ser utilizados como tratamiento preventivo, en algunas ocasiones se requiere una dosis de fagos para observarse una disminución de la infección de paciente (3,16,34).

6.2 Desventajas de la fagoterapia

Como desventajas al momento de usar bacteriófago en bioterapia los altos costo de purificación de los fagos y dificultad en la purificación estandarizada de los fagos libres de patógenos adecuados para el tratamiento, la necesidad de identificar las bacterias patógenas mediante pruebas de laboratorio inmediatas antes de ser usada la terapia, los fagos pueden adquirir genes de resistencia a antibióticos (1); algunos fagos han de realizar tanto el ciclo lítico como lisogénico, su espectro de acción es muy limitado pues son especie-específicos, con la dificultad para desarrollar formas farmacéuticas sólidas y son eliminados rápidamente por el sistema inmune (45).

6.3 La fagoterapia en medicina veterinaria y producción animal

El estudio de los bacteriófagos y la elaboración de productos para combatir patógenos bacterianos en muchas disciplinas de la ciencia no es algo nuevo y el uso en el campo de la medicina veterinaria y la producción animal no es la excepción (46); aunque son pocas las compañías e industrias que en la actualidad estudiando y elaboran (Tabla 3) productos comerciales para el sector agropecuario, muchos son los investigadores que han estudiado los fagos para implementarlos como alternativa antimicrobiana en este sector (1).

TABLA 3. Principales compañías internacionales que elaboran productos a bases de bacteriófagos para sector agropecuario e industrias de alimentos.

EMPRESA	PRODUCTO	BACTERIA BLANCO	CAMPO DE APLICACIÓN	FUENTE
Microcos Food Safety Países Bajos	Listenex™ P100	<i>Listeria monocytogenes</i>	Industrias de alimentos	(22).
	Salmonexlex®	<i>Salmonella</i> spp.		
	Staphekt™ XDR.300	<i>Staphylococcus aureus</i>		
Intralix Estados Unidos	ListShield™	<i>Listeria monocytogenes</i>	Humanos, Industrias de alimentos, Veterinario y Ambiental	(22).
	EcoShield™	<i>Escherichia coli</i> O157: H7.		
	SalmoFresh™	<i>Salmonella enterica</i>		
	PLSV-1™	<i>Salmonella</i> spp.		
	INT- 401™	<i>Clostridium perfringens</i> .		
Omnylytics Estados Unidos	Agrophage™	<i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>Vesicatoria</i> y <i>Pseudomas syringae</i> pv. <i>tomato</i>	Agricultura	(47).
Biophage Pharma Inc. Canadá	Coli-Pro Salmo-Pro	<i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella typhimurium</i>	Humano y Veterinario	(48).
Phage Biotech. Israel	En desarrollo	<i>Vibrio harveyi</i>	Acuicultura	
CheilJedang Corp. Korea	BioTector	<i>Salmonella gallinarum</i> <i>Salmonella pullorum</i>	Veterinario	
Novolytics Reino Unido	En desarrollo	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la <i>meticilina</i> (SARM)	Veterinario	
AmpliPhi Biosciences Corp. Estados Unidos y Reino Unido	En desarrollo	<i>Pseudomas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Veterinario	

6.3.1 Avicultura

El sector avícola comprende una de las agroindustrias más grandes e importantes del sector agropecuario mundial; como en toda producción enfrenta los problemas de resistencia bacteriana a los antibióticos. Entre las enfermedades avícolas de origen bacteriano, la salmonelosis es la más común e importante debido a la pérdida económica que genera al sector por elevadas tasas de mortalidad, baja producción y causa de zoonosis en salud pública (49). Otras de las enfermedades que más pérdidas económicas generan en las producciones avícolas en Estados Unidos y todo mundo son colibacilosis, campylobacteriosis, clostridiosis y la listeriosis (50).

Ortiz (2017), estudió la aplicación de la fagoterapia en gallinas comerciales, en las cuales evaluó la efectividad de esta alternativa mediante la administración oral e intramuscular, encontrando una mayor eficacia en la eliminación de *Salmonella* spp. por vía intramuscular en dos aplicaciones del producto sin disminuir la productividad en las aves estudiadas (51).

Nabil y colaboradores (2018), estudiaron la aplicación de la fagoterapia en pollos de engorde también para el tratamiento *Salmonella* spp., en este caso, se hicieron 5 aplicaciones del coctel de fago a los pollos de engorde y antes de la última aplicación encontraron resultado significativos al tratamiento (52).

Tawakol y colaboradores (2019), estudiaron el uso de la fagoterapia para tratar infecciones mixtas de *E. coli* y bronquitis infecciosas en pollo de engorde, en este

estudio se encontraron resultados significativos en la disminución de los patógenos, lo cual propició la reducción en la morbilidad, evitó la mortalidad y consecuentemente disminuyó las pérdidas en la producción (53).

Luiz y colaboradores (2020), estudiaron la aplicación de la fagoterapia en pollos de engorde en dos aplicaciones de la terapia de biocontrol en *Salmonella* spp., en este caso, se aplicó una dosis a los 5 días de edad y otra los 30 días, la aplicación de la terapia dio una diferencia significativa mayor en la reducción del agente bacteriano en la segunda aplicación (54).

Naveen y colaboradores (2020), estudiaron el uso de la fagoterapia para combatir el agente *Salmonella* spp. en ensalada de zanahoria y piel de pollo crudo, se halló una diferencia significativa a la aplicación mostrando ser una alternativa muy eficiente para eliminar las cargas de este agente (55).

Hee y colaboradores (2020), estudiaron el uso de la fagoterapia en sinergia con aceite esenciales de plantas para combatir y disminuir los niveles de *Salmonella* spp. en carne de pollo, en la cual se encontraron resultados satisfactorios cuando se usó la emulsión de carvacrol junto con fagos alcanzando recuentos de 1,7 y 2,0 log UFC/ g (0,8 y 1,6%), considerados como una disminución significativa (56).

6.3.2 Producción Bovina

Entre las enfermedades bacterianas de control que mayor impacto económico negativo han generado en la ganadería lechera, se encuentra la mastitis, causada principalmente por *S. aureus* y *S. agalactiae*, éstas son fuente de infección en las glándulas mamarias, aunque existen otras bacterias oportunistas como la *S. uberis*, *E. coli* y *Klebsiella* spp., que pueden ocasionar la enfermedad (57,58).

Basdew y Laing (2015), estudiaron aislamiento de fagos sudafricanos como control biológico de mastitis causada por *S. aureus*, estos fagos fueron aislado de diferentes productos lácteos de la región, se encontró que estos bacteriófagos tenían actividad lítica contra *S. aureus* (59).

Glazunov (2016), estudio la efectividad preventiva del uso de fagoterapia con endometritis en vacas lechera de granjas, hallaron una diferencia significativa de un 89,5% de efectividad la fagoterapia después de 30 días de haber finalizado el tratamiento (60).

Vander y Meyer (2018), estudiaron el uso de la fagoterapia como alternativa antimicrobiana en mastitis; en este estudio usaron fagos y endolisinas de los mismos con lo cual se hallaron resultados significativos en la reducción *Staphylococcus* spp. non-aureus y *S. aureus* (61).

Noguda (2018), estudió el aislamiento y caracterización de un fago lítico para ser usado en fagoterapia en mastitis, el cual al ser usado en la bioterapia mostró

actividad lítica contra *S. aureus*, otros tres tipos de *Staphylococcus*, *Acebotobacter* spp., *Neisseria meningitidis*, *Salmonella* spp., *Proteus* spp. y *Pseudomonas* spp., reduciendo los niveles de estos agentes en el sitio de aplicación (62).

Pórtela (2019), estudió la interacción entre fagos y bacterias del rumen como alterativa para prevención de acidosis ruminal subclínica (ARS) en vacas de alta producción lechera, este autor reportó que los fago participan en la transducción de información genética, la cual tiene como finalidad compartir patrones de resistencia de las bacterias ayudando de esta manera a la prevención y la reducción de la ARS (17).

Porter y colaboradores (2019), estudiaron el beneficio de la fagoterapia in vitro como método preventivo para mastitis coliforme bovina causada por el agente bacteriano *E. coli*. En este estudio se halló una disminución significativa del agente bacteriano demostrando ser un coctel eficiente para reducir los volúmenes *E. coli* (63).

Titze y colaboradores (2020), estudiaron eficacia de fagos contra *S. aureus* causante de mastitis; en este estudio se encontró que estos bacteriófagos tenían actividad lítica significativa tanto en leche pasteurizada como en leche cruda logrando ser calificado como un fago de amplio espectro (64).

6.3.3 Acuicultura

En las industrias de acuicultura marina a nivel mundial la vibriosis es una de las enfermedades de origen bacterianas más graves y comunes de los criaderos, esta enfermedad causa alta mortalidad en peces e invertebrados de las producciones llevando a grandes pérdidas económicas. Esta enfermedad es causada principalmente por *Vibrio anguillarum*, *V. harveyi*, *V. parahemolyticus*, *V. alginolyticus*, *V. vulnificus* y *V. splendidus* (65,66).

Kalatzis y colaboradores (2016), estudiaron el aislamiento de dos fagos los cuales fueron probados in vitro y en vivo. Suministrados en alimento vivo en el sistema de incubación de los peces, en este estudio se halló una disminución significativas de 93% de *V. alginolyticus* en tanques de crías después de 4 horas de suministro de la fagoterapia (67).

Huang y Nitin (2019), estudiaron el uso de fagos en recubrimiento de alimento para peces como alternativa antimicrobiana en la industria acuícola, en este estudio se halló que el recubrimiento a base de fago fue eficiente y un excelente tratamiento para *E. coli* y *Vibrio* spp. (68).

Akmal y colaboradores (2020), estudiaron el aislamiento, caracterización y aplicación de un fago para combatir el agente patógeno de los peces *Aeromonas hydrophila*; en este estudio se comprobó que el grupo de peces inoculado con *V. alginolyticus* y tratado con fago, obtuvo una baja morbilidad, mientras que en el

grupo de peces sin infección bacteriana que también se le aplicó fagos se halló un 100% de sobrevivencia, lo cual sugirieron que se trata de una terapia segura (69).

6.3.4 Porcicultura

Pereira y colaboradores (2016), estudiaron el uso de la fagoterapia para combatir el agente bacteriano *Salmonella typhimurium*, en este estudio se halló que las soluciones de fagos fueron capaces de inactivar al patógeno bacteriano, lo cual mostro ser una alternativa eficaz para el tratamiento bacteriano (70).

Verstappen y colaboradores (2016), estudiaron la eficacia de los bacteriófagos contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en cerdos, en este estudio se halló que los fagos pudieron provenir el crecimiento bacteriano in vitro, indicando ser muy eficaz contra el agente patógeno (71).

Hosseindoust y colaboradores (2017), estudiaron los bacteriófagos dietéticos como alternativa para controlar la diarrea y mejorar el rendimiento de los lechones destetados, en este estudio se halló que el uso del coctel de fagos tuvo un efecto positivo sobre el rendimiento de los lechones, desarrollo intestinal y microflora en los lechones (72).

Skaradzinska y colaboradores (2017), estudiaron la eficacia de bacteriófagos aislado en granjas porcinas contra *E. coli* resistentes a B-lactamasa de espectro extendido (BLEE), en este estudio se halló que los fagos encontrados en la granja alemana tenían una alta efectividad contra el agente patógeno resistente a BLEE (73).

Seo y colaboradores (2018), estudiaron la evaluación lítica de los fagos para combatir varios serovares de *Salmonella spp.* y los efectos de estos en los lechones infectados con *S. typhimurium*; en este estudio se halló que algunos fagos mostraron actividad lítica de amplio espectro contra el agente bacteriano y gran capacidad para reducir la colonización del agente en los intestinos de los cerdos sin causar ningún impacto negativo significativo en la flora intestinal normal (74).

6.3.5 Estudios en otras especies Equino, Caninos y Conejos

Agarwal y colaborares (2015), estudiaron la eficacia de fagoterapia en el agente bacteriano *S. abortus equi* en modelo de conejillo de indias, en este estudio se halló que los fagos utilizados en la bioterapia redujeron significativamente las colonias del agente bacteriano en los conejillos (75).

Furusawa y colaboradores (2016), estudiaron la eficacia de la fagoterapia como alternativa antimicrobiana para queratitis bacteriana equina en un modelo de ratón, en este estudio se halló que la fagoterapia mostro una eficacia notable contra la queratitis causada *P. aeruginosa* (76). Estos autores (2016b), estudiaron también el aislamiento de fagos que lisan el agente patógeno *P. aeruginosa* resistente a

antibióticos en enfermedades caninas. Aislaron fagos que tenían una fuerte actividad lítica contra una amplia variedad de cepas de *P. aeruginosa* altamente resistentes a las fluoroquinolonas (77).

Soffer y colaboradores (2016), en el estudio sobre el uso de fagos como alternativa antimicrobiana preventiva para la reducción de forma segura la *Salmonella* spp. en alimento para mascotas y en ingredientes de alimento crudo para mascotas, hallaron que los bacteriófagos usados redujeron significativamente los niveles de *Salmonella* spp. en el alimento de las mascotas y los ingredientes de alimentos crudos para mascotas (78).

Zhao y colaboradores (2017), sobre la eficacia de la fagoterapia como biocontrol de colibacilosis en conejo y cambios en la microbiota cecal, encontraron que los fagos redujeron significativamente los niveles de *E. coli* eliminando casi el total de las células hospedadoras in vivo y tuvo pocos efectos sobre otras bacterias (79).

6.3.6 Los bacteriófagos y el tratamiento del COVID 19.

En 2005 se hizo una breve revisión que resume los datos históricos disponibles que sugieren fuertemente que los bacteriófago tanto in vitro e in vivo puede interferir con los virus eucariotas, estos estudios se iniciaron hace medio siglo y señalaron efectos antivirales de fagos intactos, fagos lisados y ácidos nucleicos derivados de fagos. Esta actividad antiviral podrían depender de la producción de interferón inducida por fagos, así como la competencia de los fagos y los virus eucariotas por los mismos receptores celulares, inducción de anticuerpos antivirales que reaccionan de forma cruzada con patógenos de virus (vacunas de fagos) (80).

Los resultados de las investigaciones realizadas en los siguientes 15 años apoyan los estudios centrados en que la fagoterapia este de ayuda al menos como tratamiento complementaria para las infecciones virales, aunque esta bioterapia se desarrolló principalmente para matar bacterias o prevenir el uso excesivo de antibióticos en el desarrollo de la resistencia a los antibióticos. El fago SARS-CoV-2 tiene función como inmunorreguladores e inmunoterapia los cuales son relevante para equilibrar la homeostasis inmunológica en humanos. Además, estos estudios sugieren la eficacia de la terapia en enfermedades autoinmunes, alergias y hongos (80,81). Adicionalmente, se ha demostrado que la fagoterapia es eficaz para desarrollar inmunidad contra patógenos virales al reducir la activación de NF kappa B, teniendo en cuenta que los fagos producen la proteína antiviral fagicina (81).

Mishra y colaboradores plantearon la hipótesis en la cual se atribuye al río Ganges en el Himalaya, un papel terapéutico en el tratamiento de COVID-19. Los avances en los estudios de los bacteriófagos han proporcionado nuevos conocimientos sobre la biología de las bacterias y virus, así como efectos positivos de los virus. Evidencia reciente también sugiere que los fagos pueden tener potencial terapéutico contra varias enfermedades como la gripe estacional y la influenza aviar (81).

Sea encontrado que las porciones de bacteriófagos en las aguas residuales son altas, los riesgo de transmisión e infección a través de este la ruta es muy baja; por lo tanto, no es probable que el coronavirus que se encuentra en las aguas residuales pueda infectar a las personas. Esta información puede ser de gran importancia en la gestión COVID-19, pasos importantes en un posible mecanismo de uso de fagos en el río indio Ganges, para el tratamiento de la actual pandemia del COVID-19. Teniendo en cuenta los novedosos hallazgos sobre los fagos y su posible antiviral, las propiedades atribuidas son preliminares y deben ser validadas por estudios meticulosos in vitro e in vivo (81).

Los virus de la influenza infectan tejido pulmonar similar al SARS-CoV-2, en un estudio preclínico con tejido pulmonar humano se está explorado el uso de terapia fágica cuando ocurren infecciones por coronavirus, debido a que los medicamentos antivirales actuales disponibles tratan la influenza y al coronavirus después que este haya infectado las células pulmonares, esta técnica sería de importancia tratar el virus y prevenir la infección en la primera etapa. La tendencia actual hacia una medicina personalizada puede ayudar a introducir la fagoterapia en la medicina clínica moderna. (81,82).

7. CONCLUSIÓN

La fagoterapia como alternativa antimicrobiana para combatir infecciones bacterianas ha sido empleada en muchos países del viejo continente por décadas, lo cual es una vasta experiencia en el uso de esta herramienta médica, postulándola a ser una de las alternativas más viables para tratar la problemática de las bacterias resistentes a los antibióticos en las industriales agropecuarias a nivel mundial. A pesar de que esta alternativa ha demostrado ser eficaz y confiable, algunos investigadores afirman que falta mejorar los controles de calidad y seguridad de los productos a base de fagos para su comercialización, muchos de estos controles van a depender de cada país, es por esta razón que ya existen compañías que comercializan productos fágicos para uso humano, industrial, agrícola y veterinario.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Segundo N, Hernández B, Lopez O, Torres O. Los bacteriófagos como una alternativa en el tratamiento de enfermedades infecciosas Bacterianas (Fagoterapia). Rev Mex Ciencias Farm. 2010;41(3).
2. Ramirez B. Tesis Doctoral Aislamiento, caracterización y estudios de actividad de bacteriófagos líticos sobre enterococcus spp. En modelos in vivo e in vitro. Fac Ciencias Exactas, Univ Nac la Plata. 2016;
3. Lopardo H. Fagoterapia: la multirresistencia nos obliga a revisar el pasado. Rev Argent microbiol. 2017;49(1):1–2.
4. Sprenger M, Pessoa-Silva C. Datos recientes revelan los altos niveles de resistencia a los antibioticos en todo el mundo [Internet]. Organizacion mundial de la salud. 2018. Available from: <https://www.who.int/mediacentre/news/relaases/2018/antibiotic-resistance-found/es/>
5. Cordeiro M, Uber A, De Souza L, Helbel C. Fagoterapia : Uma alternativa simples e barata para o tratamento de infecções bacterianas resistentes á antibiototerapia. Rev UNINGÁ Rev. 2016;26(2):31–4.
6. Sybesma W, Zbinden R, Chanishvili N, Kutateladze M, Chkhotua A, Ujmajuridze A, et al. Bacteriophages as potential treatment for urinary tract infections. Front Microbiol. 2016;7(465).
7. Prada-Peñarada C, Holguín-Moreno A, González-Barrio A, Vives-Flórez M. Fagoterapia, alternativa para el control de las infecciones bacterianas. Perspectivas en Colombia. Univ Sci. 2015;20(1):43–59.
8. Jiménez M, Galas M, Corso A, Hormazábal J, Duarte C, Salgado N, et al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. Revi Panam Salud Pública. 2019;43.
9. Rocha C, Reynolds N, Simons M. Resistencia emergente a los antibioticos: Una amenaza global y un problema critico en el cuidado de la salud. REV PERU MED EXP SALUD PUBLICA. 2015;32(1):139–45.
10. Adriaenssens E, Sullivan M, Knezevic P, Van Zyl L, Sarkar B, Dutilh B, et al. Toxonomy of prokaryotic viruses: 2018-2018 update from the ICTV bacterial and archaeal viruses subcommittee. Arch Virol. 2020;(165):1253–60.
11. Salmond GPC, Fineran PC. A century of the phage: Past, present and future. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2015;13(12):777–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3564>
12. Flores G. Tesis Pregrado Caracterización de bacteriófagos líticos de Salmonella enterica aislados de muestras de pollos. Fac Ciencias Biológicas, Univ Nac Mayor San Marcos. 2017;
13. No Title. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>

14. Aties L, Duret Y, Tabares M, Fernández S. Los enzibióticos como alternativa terapéutica contra las enfermedades bacterianas. *Medisan*. 2017;21(10):3077–83.
15. Martínez M. Bacteriófagos en lugar de antibióticos. *Milen Cienc y arte*. 2018;(13).
16. Castaño J. Bacteriófagos : aspectos generales y aplicaciones clínicas. *Hechos Microbiol*. 2015;6(1–2):36–51.
17. Portela-díaz D. Importancia de la interacción de bacteriófagos y bacterias ruminales en el desarrollo productivo del rumiante. *Rev Ciencias Agropecu*. 2019;4(2):41–5.
18. Fernández P. Los bacteriófagos como elementos de transmisión genética horizontal de resistencias a antibióticos y toxinas Stx. Tesis Dr Univ Barcelona. 2018;
19. Lopez D. Tesis Pregrado “Bacteriofagos como alternativa para eliminar cepas de *Acinetobacter baumannii* resistente a antibioticos presentes en tres hospitales del Ecuador.” *Fac Ciencias Ambient Univ Int Sek*. 2015;
20. Patel S, Kumar A, Chandra V, Reddy M, Nath G. Bacteriophage therapy--Looking back in to the future. *Battle Against Microb Pathog Basic Sci Technol Adv Educ Programs (A Mendez-Vilas, Ed)*. 2015;284–94.
21. Kakasis A, Panitsa G. Bacteriophage therapy as an alternative treatment for human infections. A comprehensive review. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53:16–21.
22. Segundo-Arizmendi N, Gómez-García J, Flores-Cuevas K, Duque-Montañó B, López-Villegas E, Baltazar-Hernández E, et al. Caracterización parcial del bacteriófago S 1 , lítico contra *Salmonella enterica* , con posible uso farmacéutico. *Rev Mex Ciencias Farm*. 2017;48(2).
23. Borrego J. ¿ Se comunican los virus ? *Fac Ciencias, Univ Málaga*. 2019;XII(168):7–8.
24. Alegre A. Aislamiento y caracterización de un bacteriófago lítico de *Listeria monocytogenes*. *Fac Ciencias Biológicas, Univ Nac Mayor San Marcos*. 2019;
25. Morales G. Caracterización molecular de *Salmonella enterica* mediante electroforesis en gel de campos pulsados (PFGE) y su aplicación para el aislamiento de bacteriófagos específicos. *Fac Med Vet y Zootec , Universidad mMchoacana San Nicolás Hidalgo*. 2017;
26. Penadés J, Chen J, Quiles-Puchalt N, Carpena N, Novick R. Bacteriophage-mediated spread of bacterial virulence genes. *Curr Opin Microbiol*. 2015;23:171–8.
27. Gandon S. Why Be Temperate : Lessons from Bacteriophage. *Trends Microbiol* [Internet]. 2016;10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.02.008>
28. Imamovic L, Ballesté E, Martínez-Castillo A, García-Aljaro C, Muniesa M. Heterogeneity in phage induction enables the survival of the lysogenic population. *Environ Microbiol*. 2016;18(3):957–69.
29. Harrison E, Brockhurst M. Ecological and evolutionary benefits of temperate phage : What does or doesn ’ t kill you makes you stronger. *BioEssays*. 2017;
30. Fraleon J. Caracterización molecular de um virus com genoma de ADN que infecta *Ralstonia solanacearum* e caracterización de proteína H-NS e sua função na regulação do sistema *crispr-cas*. *Univerdade Fed Vicosa*. 2017;

31. Oliveira E. Terapia Fágica : Passado, Presente e Futuro. Fac Ciencias da Saude, Univerdade Fernando Pessoa. 2012;
32. Cardoso J. Multirresistencia bacteriana- uma “nova” terapeutica: Bacteriófagos. Univ da Beira Inter. 2015;
33. Cooper I. A review of current methods using bacteriophages in live animals, food and animal products intended for human consumption. J Microbiol Methods [Internet]. 2016;130:38–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mimet.2016.07.027>
34. Reina J, Reina N. Fagoterapia ¿ una alternativa a la antibioticoterapia? Rev Esp Quim. 2018;31(2):101–4.
35. Huh H, Wong S, Jean J, Slavcev R. Bacteriophage interactions with mammalian tissue: Therapeutic applications. Adv Drug Deliv Rev. 2019;(145):4–17.
36. Cisek A, Dąbrowska I, Gregorczyk K, Wyżewski Z. Phage Therapy in Bacterial Infections Treatment: One Hundred Years After the Discovery of Bacteriophages. Curr Microbiol. 2017;74:277–83.
37. Abedon S, García P, Mullany P, Aminov R. Editorial : Phage Therapy : Past , Present and Future. Front Microbiol. 2017;8:1–7.
38. Buttimer C, McAuliffe O, Ross R, Hill C, O’Mahony J, Coffey A. Bacteriophages and Bacterial Plant Diseases. Front Microbiol. 2017;
39. 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. Front Microbiol. 2016;1515.
40. Criscuolo E, Spadini S, Lamanna J, Ferro M, Burioni R. Bacteriophages and Their Immunological Applications against Infectious Threats. J Immunol Res. 2017;
41. FSIS Directives [Internet]. 2020. Available from: <http://www.fsis.usda.gov/wps/portal/fsis/topics/regulations/directives/fsis-directives>
42. Doffkay Z, Dömötör D, Kovács T, Rákhely G. Bacteriophage therapy against plant, animal and human pathogens. Acta Biol Szeged. 2015;59:291–302.
43. Dufour N, Debarbieux L. La phagothérapie. Médecine/Sciences. 2017;33:410–6.
44. Hernández M, Reyes R. Caracterización de un cóctel de bacteriófagos capaces de rescatar de la muerte a ratones infectados con klebsiella pneumoniae. Jovenes en la Cienc. 2016;2(1):450–4.
45. Subirats J, Sánchez-Melsió A, Borrego C, Balcázar J, Simonet P. Metagenomic analysis reveals that bacteriophages are reservoirs of antibiotic resistance genes. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.04.028>
46. Hodgson K. Bacteriophage therapy. Microbiol Aust. 2013;
47. Jorquera D, Galarce N, Borie C. El desafío de controlar las enfermedades transmitidas por alimentos: bacteriófagos como una nueva herramienta biotecnológica. Rev Chil Infectol.

2015;32(6):678–88.

48. Hodgson K. Bacteriophage therapy. *Microbiol Aust.* 2013;
49. Yang Y, Xie X, Tang M, Liu J, Tuo H, Gu J, et al. Exploring the profile of antimicrobial resistance genes harbored by bacteriophage in chicken feces. *Sci Total Environ.* 2020;
50. Wernicki A, Nowaczek A, Urban-chmiel R. Bacteriophage therapy to combat bacterial infections in poultry. *Virology J.* 2017;14:179.
51. Ortiz X, Barrios B. Evaluación de diferentes vías de administración de un fago lítico en gallinas comerciales infectadas experimentalmente con salmonella gallinarum. *Univ Nac Luján.* 2017;
52. Nabil N, Tawakol M, Hassan H. Assessing the impact of bacteriophages in the treatment of Salmonella in broiler chickens. *Infect Ecol Epidemiol* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1080/20008686.2018.1539056>
53. Tawakol M, Nabil N, Samy A. Evaluation of bacteriophage efficacy in reducing the impact of single and mixed infections with Escherichia coli and infectious bronchitis in chickens. *Infect Ecol Epidemiol* [Internet]. 2019;9. Available from: <https://doi.org/10.1080/20008686.2019.1686822>
54. Luiz C, Voss-Rech D, Alves L, Coldebella A, Brentano L, Trevisol I. Effect of time of therapy with wild-type lytic bacteriophages on the reduction of salmonella enteritidis in broiler chickens. *Veterinary Microbiol.* 2020;
55. Naveen R, Bhima B, Uday P, Ghosh S. Bio-control of Salmonella spp. in carrot salad and raw chicken skin using lytic bacteriophages. *El Sevier.* 2020;122:2–8.
56. Hee S, Waite-Causic J, Huang E. Control of Salmonella in Chicken meat using a combination of a commercial bacteriophage and plant-based essential oils. *Food Control.* 2020;
57. Gomes F, Henriques M. Control of bovine mastitis : old and recent therapeutic approaches. *Curr Microbiol.* 2016;72:377–82.
58. Sankar P. New therapeutic strategies to control and treatment of bovine mastitis. *Vet Med Open J.* 2016;
59. Basdew IH, Laing MD. Investigation of the lytic ability of South African bacteriophages specific for Staphylococcus aureus, associated with bovine mastitis. *Biocontrol Sci Technol.* 2015;25(4):429–43.
60. Glazunov E. Study of preventive effectiveness of bacteriophages preparation at endometritis of cows in the conditions of lactic and commodity farm. *RJOAS.* 2016;5(53).
61. Vander N, Meyer E. Potential therapeutic application of bacteriophages and phage-derived endolysins as alternative treatment of bovine mastitis. *Fac Vet Med Ghent Univ.* 2018;
62. Noguda T. Isolation and characterization of lytic bacteriophages , a potential alternative for bovine mastitis control. *Univ Free State.* 2018;
63. Porter J, Anderson J, Carter L, Donjacour E, Paros M. In vitro evaluation of a novel bacteriophage cocktail as a preventative for bovine coliform mastitis. *J Dairy Sci* [Internet].

2016;99(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2015-9748>

64. Titze I, Lehnherr T, Lehnherr H, Krömker V. Efficacy of bacteriophages against *Staphylococcus aureus* isolates from bovine mastitis. *Pharmaceuticals*. 2020;13(35).
65. Kalatzis P, Castillo D, Katharios P, Middelboe M. Bacteriophage interactions with marine pathogenic vibrios : Implications for phage therapy. *Antibiotics*. 2018;7(15).
66. Le S, Kurtboke I. Bacteriophages as biocontrol agents in aquaculture. *Microbiol Aust*. 2019;37–41.
67. Kalatzis P, Bastías R, Kokkari C, Katharios P. Isolation and Characterization of Two Lytic Bacteriophages , ϕ St2 and ϕ Grn1 ; Phage Therapy Application for Biological Control of *Vibrio alginolyticus* in Aquaculture Live Feeds. *PLoS One*. 2016;
68. Huang K, Nitin N. Edible bacteriophage based antimicrobial coating on fish feed for enhanced treatment of bacterial infections in aquaculture industry. *Aquaculture [Internet]*. 2019;502:18–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2018.12.026>
69. Akmal M, Rahimi-Midani A, Hafeez-Ur-rehman M, Hussain A, Choi T. Isolation, characterization, and application of a bacteriophage infecting the fish pathogen *aeromonas hydrophila*. *Pathogens*. 2020;9(3):215.
70. Pereira C, Moreirinha C, Lewicka M, Almeida P, Clemente C, Cunha Â, et al. Bacteriophages with potential to inactivate *Salmonella Typhimurium*: Use of single phage suspensions and phage cocktails. *Virus Res [Internet]*. 2016;220:179–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2016.04.020>
71. Verstappen K, Tulinski P, Duim B, Fluit A, Carney J, Van Nes A, et al. The effectiveness of bacteriophages against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 nasal colonization in pigs. *PLoS One*. 2016;11(8):1–10.
72. Hosseindoust A, Lee S, Kim J, Choi Y, Noh H, Lee J, et al. Dietary bacteriophages as an alternative for zinc oxide or organic acids to control diarrhoea and improve the performance of weanling piglets. *Vet Med (Praha)*. 2017;62(02):53–61.
73. Skaradzińska A, Śliwka P, Kuźmińska-Bajor M, Skaradziński G, Rzasa A, Friese A, et al. The efficacy of isolated bacteriophages from pig farms against ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* from pig and Turkey farms. *Front Microbiol*. 2017;8(530):1–7.
74. Seo B, Song E, Lee K, Kim J, Jeong C, Moon S, et al. Evaluation of the broad-spectrum lytic capability of bacteriophage cocktails against various salmonella serovars and their effects on weaned pigs infected with *Salmonella Typhimurium*. *J Vet Med Sci*. 2018;80(6):851–60.
75. Agarwal R, Priyadarshini A, Kumar S, Anjay D. Therapeutic Efficacy of Lytic Bacteriophage PSAE-1 against *Salmonella Abortusequi* in Guinea Pig Model Therapeutic Efficacy of Lytic Bacteriophage PSAE-1 against *Salmonella Abortusequi* in Guinea Pig Model. 2015;(November):1–8.
76. Furusawa T, Iwano H, Higuchi H, Yokota H, Usui M, Tamura Y. Bacteriolysis Activity of Bacteriophages. *J Vet Med Sci*. 2016;
77. Furusawa T, Iwano H, Hiyashimizu Y, Matsubara K, Higuchi H, Nagahata H, et al. Phage

therapy is effective in a mouse model of bacterial equine keratitis. *Am Soc Microbiol.* 2016;82(17).

78. Soffer N, Abuladze T, Woolston J, Li M, Hanna L, Heyse S, et al. Bacteriophages safely reduce *Salmonella* contamination in pet food and raw pet food ingredients. *Bacteriophage* [Internet]. 2016;6(3). Available from: <https://doi.org/10.1080/21597081.2016.1220347>
79. Zhao J, Liu Y, Xiao C, He S, Yao H, Bao G. Efficacy of phage therapy in controlling rabbit colibacillosis and Changes in cecal microbiota. *Front Microbiol.* 2017;
80. Miedzybrodzki R, Fortuna W, Weber-Dabrowska B, Gorski A. Bacterial viruses against viruses pathogenic for man? *Virus Res.* 2005;110(1–2):1–8.
81. Mishra V, Kumari N, Pathak A, Chaturvedi R, Gupta A, Chaurasia R. Possible Role for Bacteriophages in the Treatment of SARS-CoV-2 Infection. *Int J Microbiol.* 2020;2–6.
82. Górski A, Dąbrowska K, Międzybrodzki R, Weber-Dąbrowska B, Łusiak-Szelachowska M, Jończyk-Matysiak E, et al. Phages and immunomodulation. *Future Microbiol.* 2017;12(10):905–14.