

Uso del fago P22 como alternativa terapéutica en veterinaria para *Salmonella* spp en Colombia

Use of phage P22 as a therapeutic alternative in veterinary medicine for *Salmonella* spp in Colombia

Nathaly Riveros López¹, Andrea Priscila Alvarado Zúñiga², Mauricio Humberto Rodríguez Panduro³

Recibido: 12 de junio de 2020

Aceptado: 3 de noviembre de 2020

Resumen

En la actualidad bacterias con potencial patógeno como *Salmonella* spp, han desarrollado resistencias y multirresistencias a antibióticos debido al uso indiscriminado de estas sustancias; causando grandes problemas en el tratamiento de infecciones en el ámbito veterinario, así como también pérdidas económicas y posteriores complicaciones en la salud animal; este fenómeno es de índole cosmopolita, ya que abarca tanto países desarrollados, como en vía de desarrollo. Es por ello que en Colombia y otras partes del mundo, ya se está hablando del uso de la fagoterapia en la industria veterinaria, con el fin de contrarrestar los efectos de la aplicación de antibióticos. La salmonelosis es por hoy de gran interés para la salud pública, ya que resulta ser una zoonosis, y como se mencionó anteriormente ha desarrollado mecanismos de resistencia, para los cuales se ha implementado el uso de bacteriofagos, como lo es el fago P22 resultando en una terapia eficiente.

Palabras claves: bacteriófagos, antibióticos, resistencia, fagoterapia, veterinaria.

1. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Bogotá D.C., Colombia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1935-7272>

2. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Bogotá D.C., Colombia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7718-028X>

3. Docente Catedrático Virología Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Bogotá D.C., Colombia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0023-7169>

Correspondencia: mhumbertorodriguez@uicolmayor.edu.co

Abstract

Currently, bacteria with pathogenic potential such as *Salmonella* spp, have developed resistance and multi-resistance to antibiotics due to the indiscriminate use of these substances; causing great problems in the treatment of infections in the veterinary field, as well as economic losses and subsequent complications in animal health; This phenomenon is cosmopolitan in nature, since it encompasses both developed and developing countries. That is why in Colombia and other parts of the world, they are already talking about the use of phage therapy in the veterinary industry, in order to counteract the effects of the application of antibiotics. Salmonellosis is currently of great interest to public health, since it turns out to be a zoonosis, and as mentioned above it has developed resistance mechanisms, for which the use of bacteriophages has been implemented, such as phage P22 resulting in efficient therapy.

Keywords: bacteriophages, antibiotics, resistance, phage therapy, veterinary.

Introducción

Una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, radica principalmente en las enfermedades infecciosas, sobre todo aquellas causadas por bacterias. Dado que en los últimos años las bacterias han adquirido una alta tasa de resistencia a los antimicrobianos (1, 2), mediante mecanismos tanto fisiológicos como moleculares, permitiendo su adaptación y supervivencia a condiciones adversas (3, 4), siendo catalogadas como una enfermedad emergente global y una problemática de salud pública (5, 6).

La procedencia de la resistencia a los antimicrobianos no solo recae en el uso desmedido de estos en la salud humana (7, 8), debido a que también son aplicados por parte de las industrias, de manera particular, en el sector pecuario, cuya producción resulta en la obtención de diversos productos que son destinados al consumo humano. Siendo empleados para fines terapéuticos, profilácticos y como promotores de crecimiento en dosis bajas y por periodos de tiempo largos (9, 10, 11). Asimismo, el humano puede adquirir bacterias resistentes a antimicrobianos mediante el contacto directo con el animal o por el consumo del mismo, aumentando la

prevalencia de dicho patógeno y su resistencia (12, 13).

Además, la falta de antimicrobianos capaces de contrarrestar esta problemática, implica un desafío aún más grande en la innovación y desarrollo de nuevos métodos (14, 15). En vista de lo anterior, se precisa hallar una alternativa que esté dispuesta a combatir bacterias patógenas resistentes a los antimicrobianos y de igual manera, que disponga de una alta especificidad. Considerando que las investigaciones actuales se han encaminado a impedir o disminuir el desarrollo de enfermedades de manera preventiva y terapéutica, resurge nuevamente el empleo de los bacteriófagos, como una vía alterna para combatir a las bacterias patógenas resistentes (16, 17, 18).

La presente revisión tiene como finalidad determinar si la implementación del fago p22 como tratamiento alternativo para contrarrestar las infecciones causadas por *Salmonella spp* a nivel veterinario resulta ser viable en Colombia, mediante el análisis y la comparación de estudios locales y globales como estrategia para frenar los altos índices de resistencia bacteriana en la industria pecuaria; haciendo uso de herramientas de búsqueda en bases de datos conceptuales de actualidad científica.

Generalidades de *Salmonella spp*

Salmonella es un género de bacilos Gram negativos que pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*. Hasta la fecha se han identificado más de 2500 serovares, agrupándose en dos diferentes especies *Salmonella bongori* y *Salmonella enterica*. Causante de salmonelosis, enfermedad transmitida por alimentos (19, 20). Asimismo, es responsable de intoxicaciones y considerada un problema de salud pública a nivel mundial (21, 22).

Algunas cepas de *Salmonella* pueden colonizar una amplia gama de hospedadores; englobando tanto animales salvajes y domésticos, como al hombre, o pueden estar restringidos y adaptados a una sola especie (23, 24). Los serotipos mayor reportados en Colombia como en el mundo, incluyen a *S. typhimurium* y *S. enteritidis*, afectando de manera sustancial a los animales y al ser humano (25, 26).

La propagación de la enfermedad se da por vía fecal-oral; mediante el contacto con suelos y fomites o por la ingesta de alimentos y agua contaminada con heces de animales infectados con *Salmonella* (27, 28). Los alimentos crudos y mal cocidos (29), así como las materias primas de concentrados de los animales (30) que contienen leche (31), carne

(32) y oviderrivados (33) promueven su diseminación. Factores como plagas, estrés, hacinamiento y otros, aumentan el riesgo de contagio (34, 35). Aunque la mayoría de las infecciones causadas por *Salmonella* se pueden eliminar sin tratamiento, algunas son graves y requieren manejo con antibióticos, resultando en un incremento de cepas resistentes, dificultando el tratamiento (36, 37).

Resistencia de *Salmonella spp* a los antimicrobianos en animales

El uso de antibióticos en animales de producción, ha contribuido al desarro-

llo de bacterias entéricas resistentes o multirresistentes a estos antibióticos, generando una fuente de problemas a nivel de salud pública, encontrando con frecuencia el aislamiento de cepas de *Salmonella spp* con esta problemática; por consiguiente, son cada vez menos eficaces los antimicrobianos afectando de manera significativa la salud tanto animal como humana (38, 39, 40). Llegando a tal punto de detectar 208 aislamientos de *Salmonella enterica* compatibles con BLEE en el territorio del país, como se muestra en la figura 1, siendo motivo de preocupación, ya que compromete la utilidad de los tratamientos con cefalosporinas de tercera generación (41, 42).

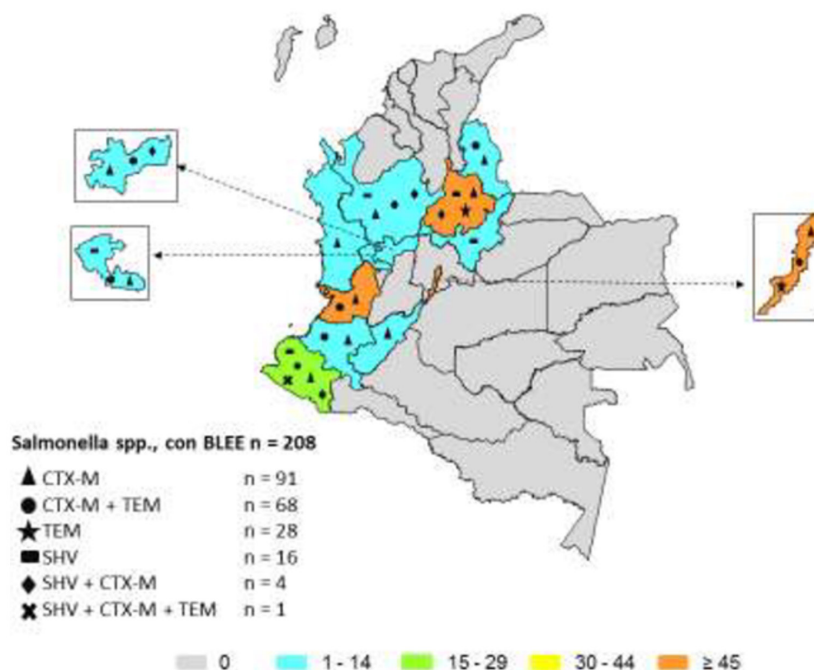


Figura 1. Distribución geográfica de aislamientos de *Salmonella spp*, con Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en Colombia. INS. 1997-2018.

A pesar de que Colombia cuenta con entes que regulan y controlan la administración y uso de antibióticos en el sector pecuario como el ICA, INVIMA y el INS, mediante las buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios (BPMV) descritas en la resolución 1382 de 2013 del Ministerio

de Salud y Protección Social. Aún se considera el incumplimiento de tal regulación y el desconocimiento de las BPMV en este sector; provocando la aparición incontrolable de cepas resistentes, sobre todo especies del género *Salmonella spp*, hecho que se evidencia en la tabla 1 (43, 44).

Tabla 1. Ocurrencia de casos de *Salmonella spp* resistente a antibióticos aislados de fuentes ambientales y enfermedades transmitidas por alimentos (ETA) en Colombia.

Tipo de industria	Microorganismo	Resistencia a antibióticos
Alimento con pollo (Popayán, Cauca, Paz de Río, Boyacá)	<i>Salmonella enteritidis</i> <i>Salmonella enterica serotipo Typhimurium</i>	Á. nalidíxico y reducción en sensibilidad a ciprofloxacina Tetraciclina y estreptomina
Plantas de beneficio porcino y de corrales Altiplano Cundiboyacense	<i>Salmonella enterica</i>	Amoxicilina-á. clavulánico, ampicilina, ceftiofur, ciprofloxacina, cloranfenicol, florfenicol, gentamicina, sulfametoxazol-trimetropim, tetraciclina y tilmicosina.
Aves de corral (Tolima, Cali, Valle del Cauca, otros)	<i>Salmonella spp</i>	Cefalotina, lincomicina, macrólidos, beta-lactámicos y tetraciclinas, otros
Cadena cárnica porcina (Antioquia, Valle del Cauca, Eje cafetero, Tolima)	<i>Salmonella spp</i>	Tetraciclinas, lincomicina, á. nalidíxico, ampicilina, trimetoprim/sulfametoxazol, ciprofloxacina, cefotaxima
Granjas de engorde comercial Varias áreas de Colombia	<i>Salmonella spp</i>	Ciprofloxacina, nitrofurantoína, tetraciclina, sulfametoxazol -trimetoprim, ceftiofur, estreptomina, enrofloxacin y ácido nalidíxico
Comercio local Varias áreas de Colombia.	<i>Salmonella spp</i>	Tetraciclina, ceftiofur, enrofloxacin y á. nalidíxico

Fuente. Arenas, et al. (2018).

En un intento por entender el comportamiento de resistencia a antimicrobianos convencionales por *Salmonella* en Colombia, se ha realizado muestreos en aves de engorde, reproductoras y ponedoras en el departamento de Cundinamarca, presentando resistencia a Penicilina (87,2%) y sensi-

bilidad a Norfloxacin (97,6%) como a Ciprofloxacina (92%). Estos datos sugieren cambios en la implementación de las medidas de bioseguridad, con la formación del personal, ilustrando las BPM, garantizando la calidad del alimento y que este permanezca inocuo (45).

Por otro lado, en ganglios mesentéricos de porcinos, provenientes de diferentes regiones del país, se estableció una prevalencia de *Salmonella spp* en un 28.2%, con los serotipos *S. Agama*, *S. London*, *S. Agona*, *S. Haifa*, *S. Typhimurium* y su variante. Mostrando resistencia al Trimetoprim / Sulfametoxazol 23.6%, Ampicilina 11.8%; Cefotaxime 2.7% y Ciproflaxina 1.8%. (46). De igual forma se ha logrado identificar resistencia de cepas de *salmonella* en las materias primas de compostajes en una granja porcícola del Tolima, siendo el Ceftazidima/Ácido clavulánico, Cefuroxima axetil, Trimetoprim/ Sulfametoxazol y Tetraciclina los que mayor resistencia presento, generando complicaciones en el tratamiento humano y animal (47).

En algunas plantas de beneficio porcino de Colombia, se ha confirmado la presencia de *Salmonella enterica* resistente (98,59%) y multi-resistente (46,64%) de origen porcino provenientes del entorno y del producto terminado, los aislamientos estudiados, evidenciaron que 52 patrones expresaron multiresistencia en un 9,89% a ceftiofur- tetraciclina-tilmicosina. Resaltando la importancia de implementar programas de vigilancia y monitoreo, para contribuir a la prevención y control de la transmisión de microorganismos resistentes (48).

Por último, se ha detectado resistencia de *Salmonella spp* en muestras obtenidas a partir de especies de reptiles, anfibios y aves que son usadas como mascotas. El estudio realizado en Cundinamarca, registra resistencias en más del 70% de los aislados a antimicrobianos como trimetoprim-sulfametoxazol, cefotaxime nitrofurantoína, ácido nalidíxico, tetraciclina, amoxicilina –ácido clavulánico, ampicilina, cloranfenicol y gentamicina. Además de ser animales que interactúan con el hombre, presentan gran resistencia, generando problemas a nivel de salud pública que replantea el estudio de las medidas preventivas en el cuidado de estos animales (49).

Bacteriófagos: Historia

El descubrimiento de los bacteriofagos remonta a principios del siglo XX. Estudiados en 1896 y 1898 por los científicos Ernest Hankin y Gamaleya, quienes los describieron como una sustancia con posible actividad antibacteriana. Descritos de manera independiente por el británico Frederick Twort en 1915 y por el francocanadiense Felix D'Herelle en 1917, Twort fue pionero en la evaluación de la capacidad lítica de estos, para oficialmente ser nombrados por D'Herelle en sus investigaciones del Instituto Pasteur de París. D'Herelle y Twort, demost

ron que las bacterias eran destruidas ya que presentaban halos traslúcidos en la superficie de los cultivos. La terapia fágica se empleó en pacientes con una variedad de enfermedades de tipo infeccioso durante la Unión Soviética. Siendo estos resultados satisfactorios, no obstante la invención de los antibióticos en los años 1940 reemplazó de manera significativa la fagoterapia (50, 51, 52).

de piezas accesorias como cuello, cola, fibras caudales, láminas basales y/o espículas (53, 54). La complejidad estructural del fago está delimitada por la forma en que se ordenan las proteínas en torno al genoma viral, de tal modo que encontramos fagos de tipo pleomórficos, filamentosos o icosaédricos representando menos del 4% de todos los fagos descritos, mientras que el 96% poseen cola (55, 56)

Clasificación de los bacteriófagos

Los bacteriófagos o fagos son virus que infecta y lisan células bacterianas de manera específica, se fundamentan principalmente de material genético y proteínas. Comprendiendo un genoma que puede ser DNA o RNA monocatenario o bicatenario, el cual se encuentra cubierto por una cápside. Está a su vez puede disponer al fago

Los fagos que comprenden cola, lo constituyen el orden Caudovirales donde la morfología de esta permite agruparlos en tres familias: Myoviridae (25%) cuyos fagos presentan colas largas contráctiles; Siphoviridae (61%), poseen colas largas no contráctiles y Podoviridae (14%), con colas cortas no contráctiles, contempladas y esquematizadas en la figura 2 (57, 58).

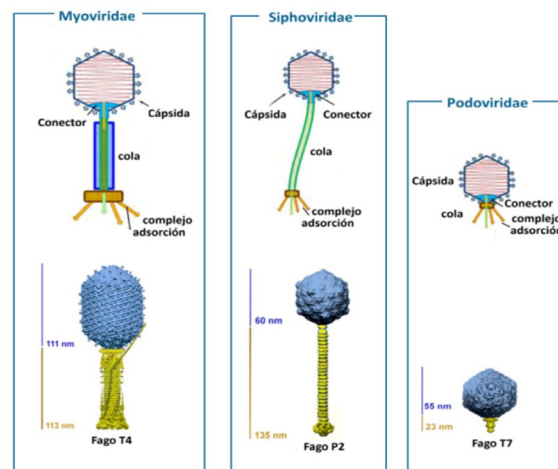


Figura 2. Familias del orden Caudovirales. En la parte superior aparecen las estructuras de los fagos con cola de Orlova (2012). Abajo el modelo resuelto por criomicroscopía electrónica de los fagos T4 y P2 de Veesler y Cambillau (2011); y el modelo del fago T7 de Agirrezabala et al. (2005).

Igualmente, los bacteriofagos se pueden clasificar conforme al tipo de ciclo vital que realicen. La infección viral inicia con la adsorción del fago a la bacteria susceptible, paso que da lugar a dos etapas; en un primer momento la interacción es reversible, la cual es débil y alterable; seguido de una interacción irreversible que es mediada por receptores específicos (59). La naturaleza de dichos receptores varía con el fago, pudiendo ser proteínas y lipopolisacáridos de la pared celular bacteriana o ácidos teicoicos, flagelos y pilis (60). Una vez lograda la unión irreversible, el fago, dependiendo de su índole, procede a seguir con uno de los siguientes cuatro tipos ciclos de vida: 1. ciclo lítico (cuyo fin es inducir la lisis bacteriana y liberar su progenie), 2. ciclo lisogénico (Unión del genoma viral con el bacteriano, sin ejercer lisis inmediata) (61, 62), 3. ciclo crónico (replicación excesiva del fago dentro de la bacteria y liberados por lugares específicos de la membrana bacteriana, sin ocasionar ruptura) (63) o 4. ciclo pseudolisogénico (la síntesis del fago se paraliza por condiciones hostiles y aparece como plásmido en la bacteria sin formar parte de su genoma, una vez el entorno mejora, inicia un ciclo lisogénico real o uno lítico) (64). Siendo los fagos líticos predilectos para el desarrollo de la fagoterapia.

Fagoterapia

La fagoterapia es una alternativa para el tratamiento de enfermedades infecciosas, cuyo objetivo es la lisis celular bacteriana por medio de fagos de tipo virulento o líticos, capacidad que se ha usado para contrarrestar estas infecciones, ya sea como opción o complemento a la terapia antibiótica. El uso de fagos se propuso desde el descubrimiento de los mismos y a pesar de que la fagoterapia en los países Occidentales, se vio retrasada. En Rusia, Polonia, Georgia y la India, las investigaciones continuaron. Hoy en día, con el incremento de la aparición de cepas multirresistentes y panresistentes a antibióticos, se ha retomado el interés en el avance de la fagoterapia y su implementación para el control de infecciones bacterianas en diversos campos. (65, 66)

Ventajas y desventajas

La aplicación de Bacteriófagos como alternativa al uso de antibióticos tanto en medicina humana como veterinaria, radica en su especificidad de acción, es decir, su capacidad para matar solo el patógeno que pueden reconocer. Además, tienen un espectro de actividad muy estrecho, sin modificación de la microbiota. Situación

que ocurre con los antibióticos, influyendo en todo el microbioma con la eliminación de bacterias beneficiosas, un incremento excesivo de patógenos secundarios y la posterior resistencia microbiana (67). En comparación con los antibióticos, los fagos son más seguros y mejor tolerados, ya que no infectan células mamíferas. Situación respaldada por diversos estudios que no han reportado eventos adversos significativos después de la terapia (68).

Además, la administración es más fácil, debido a que los fagos no necesitan administraciones repetidas, porque pueden permanecer en el cuerpo durante períodos de tiempo prolongados (69) siendo también menos costosos que los antibióticos, cuyos objetivos son los patógenos resistentes a múltiples fármacos (70). Finalmente, utilizando las nuevas tecnologías de secuenciación de ADN y síntesis de ADN, los bacteriófagos pueden diseñarse para superar algunas limitaciones del tratamiento con antibióticos. (71)

Existen ciertas limitaciones con respecto al uso de fagos, como las relacionadas con la identificación del potencial terapéutico del fago; pues se debe demostrar que es específico para una cepa bacteriana; no debe evidenciar genes de integrasa, genes de resistencia, genes para toxinas, o

genes para otros factores de virulencia bacteriano (72). La formulación y estabilización de las preparaciones farmacéuticas de uso clínico supone otra limitación; ya que implica un alto costo para las farmacéuticas, pues se debe hacer investigación y preparación para uso humano (73). También puede existir la posibilidad de que las bacterias desarrollen resistencia contra los fagos (74). Por último, los bacteriófagos pueden ser reconocidos por el sistema inmune del individuo, ocasionando una disminución en la actividad del fago resultando como fallida la terapia (75).

Bacteriófago Vs *Salmonella* Fago p22

El fago p22 es un tipo de bacteriófago temperado perteneciente a la familia Podoviridae que infecta especies de *Salmonella spp*. Su clasificación taxonómica, se observa en la tabla 2. El genoma está compuesto por ADN de doble hebra, presentando una cola corta no contráctil formada por un conducto central al que se asocian 6 espículas (76, 77).

Tabla 2. Clasificación taxonómica de fago P22 según ICTV.

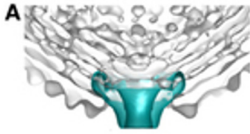
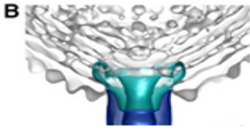
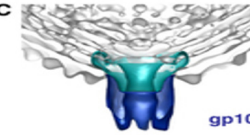
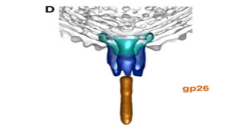
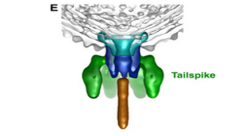
CATEGORÍA	TAXONOMÍA
Orden	Caudovirales
Familia	Podoviridae
Género:	Lederbergvirus
Especie	Salmonella virus P22
Hospedero	Enterobacterias (Salmonella)

Fuente. Elaboración propia.

Durante la infección viral se requieren proteínas de reconocimiento y de eyección, para facilitar el transporte de ADN del fago P22 de forma segura a través de las membranas de *Salmo-*

nella. Dichos compuestos proteicos se ubican en la cola del fago e integran varias funciones biológicas, descritas en la tabla 3 (78).

Tabla 3. Componentes proteicos de la máquina de cola del fago P22 por microscopía crioelectrónica.

Proteína	Función	Cryo EM de estructuras proteicas
gp1 (portal)	Proteína portal	
gp4	Proteína de eyección	
gp10	Proteína de eyección	
gp26	Proteína de eyección	
gp9 (punta de cola)	Proteína de andamiaje	

Fuente. Tang (2005).

Interacción entre el fago P22 y *Salmonella*

Los fagos que infectan bacterias Gram negativas pueden utilizar LPS y porinas como receptores primarios o secundarios (79). El fago p22 emplea los LPS de *Salmonella* como receptor y se adsorbe de forma irreversible al antígeno O, provocando su hidrólisis a través de sus fibras. El reconocimiento del antígeno O es efectuado por una punta de cola de gp9 presente en el virus; tras la unión oblicua del virión a través de interacciones del antígeno O y el LPS central con la aguja gp26 y dos de las seis puntas de la cola de gp9, la partícula viral

hace una reorientación efectuando la unión de las seis puntas de la cola al LPS y al antígeno O, dando como resultado la inserción de la aguja gp26 en la membrana externa de la bacteria, funcionando como tapón para evitar la salida del genoma viral; posteriormente, gp26 es liberada y una serie de proteínas accesorias como gp7, gp20 y gp16 actúan para formar un canal extracelular debajo de la placa base de gp10 hasta la membrana citoplásmica bacteriana, permitiendo la salida del ADN viral hacia el citoplasma, para finalmente dar paso a la expulsión de la cápside del virus, concluyendo el ciclo infección del fago a la bacteria, para efectos visuales remitirse a la figura 3 (80).

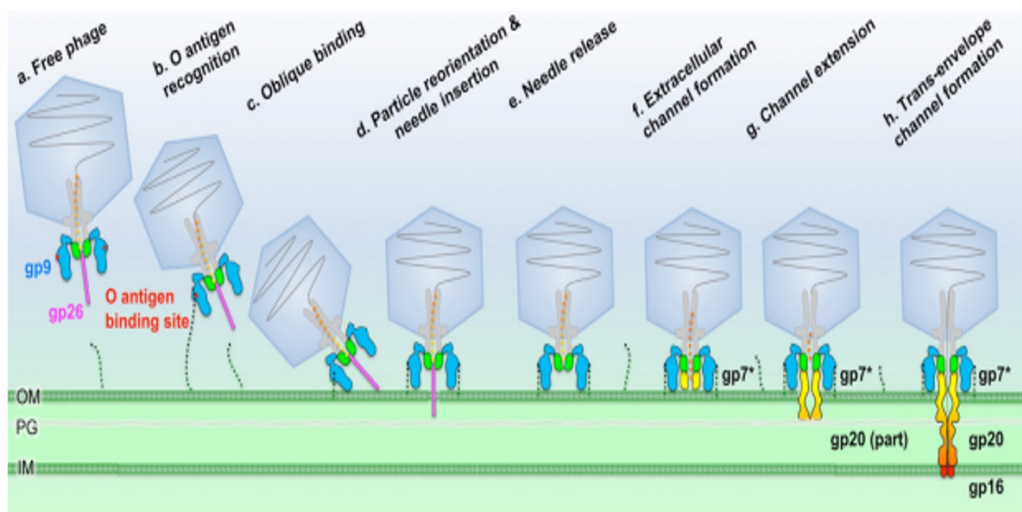


Figura 3. Modelo propuesto para el inicio de la infección por bacteriófago P22. (a) Fago libre; (b) reconocimiento; (c) unión oblicua; (d) reorientación; (e) liberación de la aguja; (f) formación del canal extracelular; (g) extensión del canal; (h) formación de canal trans-envolvente. Chunya Wang (2019).

Estudios comparativos entre bacteriófagos y *Salmonella*.

En Colombia el estudio a cargo de la Universidad de los Andes en Bogotá, demostraron la capacidad lítica de siete bacteriófagos contra cepas de *S. Enteritidis* y *S. Typhimurium*. Asimismo, los fagos Sp1, Sp3 y Sp5 fueron probados individualmente evidenciando mejores resultados con un solo fago (Sp3) en la reducción de *Salmonella* y dos cócteles fueron diseñados, observando su eficiencia. No obstante, el cóctel 2 contó con una mayor efectividad durante las 15h, que con el cóctel 1. Los resultados demuestran que la efectividad de los fagos depende de la correcta selección de los mismos (81).

Por otro lado la investigación realizada por Jung et al (2017) en Corea, describen bacteriófagos líticos potenciales (P22-B1, P22, PBST 10, PBST13, PBST 32, y PBST35) para controlar *Salmonella Typhimurium* resistente a múltiples fármacos. La evaluación evidenció la estabilidad de todos los fagos a temperaturas (<60° C) y pH (5.0 – 11.0). Con un aumento en la tasa de reducción de las células a un MOI de 10, siendo el más efectivo el fago P22, quien mostró la mayor actividad lítica contra diferentes cepas de *Salmonella* resistente a antibióticos. Concluyendo que el uso de bacteriófagos para

el control de *Salmonella* resistente a antibióticos tienen un efecto de lisis celular, destacando la capacidad del fago P22 para destruirla (82).

Además de los cócteles, los fagos pueden actuar en conjunto con antibióticos, hecho demostrado en el estudio realizado por Petsong et al. (2018) diseñado para evaluar los efectos combinados de bacteriófagos y antibióticos en la reducción de la resistencia a antibióticos en *Salmonella typhimurium* LT2. Se constató un incremento de más del 10% en la susceptibilidad de la cepa a ciprofloxacina y eritromicina. Además, la combinación del fago P22 con ciprofloxacina, inhibió el crecimiento de la bacteria reduciendo el desarrollo de resistencia y la disminución de los niveles de expresión de genes relacionados a las bombas de eflujo (*acrA*, *acrB* y *tolC*) y de la membrana externa (*ompC*, *ompD* y *ompF*). Proporcionando información útil para diseñar una nueva terapia con antibióticos para el manejo de bacterias resistentes (83).

Otra investigación similar, integra el uso de fagos con probióticos, describiendo el efecto protector que estos proporcionan sobre la infección por *Salmonella* en pollitos de 1 día, presentado por Marietto-Gonçalves et al. (2011). Administrando una dosis del fago P22 y una mezcla de cuatro especies de *Lactobacillus*, confir-

mando la erradicación intestinal de la bacteria después del tratamiento. Así, como un aumento del tamaño de las vellosidades duodenales, de las criptas cecales y del peso corporal en los grupos que recibieron dosis de *Lactobacillus*. Este estudio confirma el efecto beneficioso de las mezclas de *Lactobacillus* y bacteriofagos contra *Salmonella* en la avicultura (84).

El análisis y la comparación entre los estudios reportados anteriormente, exponen el uso de un fago en particular, siendo el P22 el más notable globalmente; con características que lo convierten en pionero para el tratamiento de infecciones causadas por *Salmonella spp*. Alternativa que sería posible poner en práctica en la medicina veterinaria para tratar dicha bacteria en Colombia, dado que los reportes en otros países han resultado eficaces, en el país podrían resultar de la misma manera. Aunque los datos de la investigación efectuada en Colombia por la Universidad de los Andes, no muestran el uso del fago P22, pero sí otros fagos que evidenciaron ser adecuados para tratar *Salmonella spp* en pollos de engorde, dando como resultado la obtención de la patente. Comprueba que la fagoterapia es posible en el país, a tal fin de comercializar y expender dichos preparados en el campo veterinario.

Aplicación de Bacteriófagos en Colombia

Los efectos exitosos de la fagoterapia han prosperado a lo largo de los años en ensayos tanto in vivo como in vitro dado lugar al desarrollo de centros de investigación a nivel mundial. En países como el este de Europa y Estados Unidos ya se cuenta con formas farmacéuticas a base de fagos aprobados por la FDA para su comercialización, destinadas para tratar infecciones en humanos y animales, como para evitar la contaminación de productos en la industria alimentaria (85). Considerando que ya hay productos a base de fagos en el mercado, los bacteriofagos no tienen un apartado específico en la normatividad, debido que para su producción se da seguimiento a las pautas que regulan los productos biológicos y vacunas virales (86, 87).

En Colombia, la investigación de los bacteriofagos y la fagoterapia también ha ido en avance, principalmente por instituciones académicas de nivel superior, validando su efectividad para el control de bacterias patógenas en las que se incluyen *Salmonella spp* (81), *Pseudomonas aeruginosa* (88), *Vibrio spp* (89), *E. coli* (90), entre otros, sobre todo en animales destinados a la industria alimentaria. Resaltando el grupo de Microbiología y Bioprospección de la Universidad de los Andes

de Bogotá, por su patente lograda en el 2017 para Colombia y en el 2020 para Estados Unidos, con el desarrollo de un cóctel de seis fagos capaces de eliminar siete serotipos distintos de *Salmonella* en granjas de pollos de engorde, fórmula que llamaron SalmoFree, fundando la empresa SciPhage y proyectando para un futuro la expansión, con su primera planta de producción industrial del cóctel (91, 92).

La incorporación del potencial terapéutico de los fagos en la práctica veterinaria es viable y se puede establecer en Colombia como una tendencia innovadora para el control de patógenos resistentes a antibióticos. Sin embargo, se deben considerar aspectos como soportes científicos que contribuyan a su optimización y validación, permitiendo adecuar cada estudio clínico dependiendo del estado del paciente, para que sea más preciso y certero. Además de obtener y recopilar datos actualizados sobre las propiedades biológicas, físicas y farmacológicas que los fagos disponen, como su especificidad a células microbianas. Por otro lado, garantizar que la información recopilada sea difundida a la población en general, dando a conocer los beneficios y limitaciones de dicha terapia. Finalmente, definir una regulación que especifique la estandarización, comercialización y uso seguro de preparados de

fagos con fines terapéuticos en el país (93, 94).

Conclusiones

La resistencia microbiana resulta ser un problema de gran importancia a nivel mundial, llevando a la búsqueda de alternativas para su contención. Dentro de las más propicias se encuentra la fagoterapia, usada en el pasado con resultados notables y nuevamente retomada; en esta ocasión para tratar patógenos resistentes a antibióticos, como *Salmonella*; aplicando de manera amplia fagos como el P22, presentando una alta especificidad y potencial lítico para la erradicación de diferentes cepas *Salmonella*, además de su gran rendimiento al momento de interactuar con antibióticos y probióticos. Estrategia que puede llegar a ser implementada como uso farmacéutico en veterinaria. Sin embargo, otras alternativas de fagos se han usado de manera individual y en forma de cócteles, mostrando gran utilidad clínica. En Colombia, los pocos estudios realizados tanto para *Salmonella* como para otras bacterias patógenas resistentes a fármacos, han demostrado que el uso de fagos repercute de manera positiva en el campo de la medicina veterinaria, aunque se requieren más bases científicas confiables y legales, para posicionarla como terapia segura en Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos. OMS; 2020 <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antimicrobianos>
2. Aslam B, Wang W, Arshad MI, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist.* 2018;11:1645-1658.doi:10.2147/IDR.S173867
3. Sultan I, Rahman S, Jan AT, Siddiqui MT, Mondal AH, Haq QMR. Antibiotics, resistance and resistance mechanisms: A bacterial perspective. *Frontiers in Microbiology.* 2018.
4. van Duijkeren E, Schink AK, Roberts MC, Wang Y, Schwarz S. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *Microbiol Spectrum.* 2017; 6(1). doi:10.1128 / microbiolspec.ARBA-0019-2017.
5. Rocha C, Reynolds ND, Simons MP. Resistencia emergente a los antibióticos: una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2015;32(1):139-45.
6. Cars O, Avafia T. La resistencia a antibióticos: una crisis emergente. Undp. 2019.
7. Sánchez N. Uso, abuso y mal uso de los antibióticos. *Rev Enfermería CyL.* 2019.
8. González Mendoza J, Maguiña Vargas C, González Ponce FM. La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio. *Acta Med Peru.* 2019;36(2):145-51.
9. Organización Mundial de la Salud. Dejemos de administrar antibióticos a animales sanos para prevenir la propagación de la resistencia a los antimicrobianos. OMS;2017. Ginebra. <https://www.who.int/es/news-room/detail/07-11-2017-stop-using-antibiotics-in-healthy-animals-to-prevent-the-spread-of-antibiotic-resistance>
10. Arenas N.E., Mooreno MVI. Producción pecuaria y emergencia de antibiótico resistencia en Colombia: Revisión sistemática. *Infectio* 2018; 22(2): 110-119
11. Pérez Morales D. Los animales de granja como fábricas de bacterias resistentes a antibióticos. <https://biotecnov.files.wordpress.com/2018/11/orig-electrc3b3nicos-bm15.pdf>
12. Tang KL, Caffrey NP, Nóbrega DB, Cork SC, Ronksley PE, Barkema HW, et al. Restricting the use of antibiotics in food-producing animals and its associations with antibiotic resistance in food-producing animals and human beings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Planet Heal.* 2017.

13. Schwarz S, Loeffler A, Kadlec K. Bacterial resistance to antimicrobial agents and its impact on veterinary and human medicine. *Vet Dermatol.* 2017;2.
14. Organización Mundial de la Salud. Un informe de la OMS confirma que el mundo se está quedando sin antibióticos. OMS;2017. Ginebra <https://www.who.int/es/news-room/detail/20-09-2017-the-world-is-running-out-of-antibiotics-who-report-confirms>
15. Organización Mundial de la Salud. La falta de nuevos antibióticos pone en peligro los esfuerzos mundiales por contener las infecciones farmacorresistentes. OMS;2020. <https://www.who.int/es/news-room/detail/17-01-2020-lack-of-new-antibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections>
16. Romero J, Higuera G, Miranda C, Bastías R y Moreno A. Fagos y fagoterapia: una herramienta alternativa a los antibióticos contra SRS. Report number: Salmon Expert. 2018; 60; 60-65; DOI: 10.13140/RG.2.2.31310.72009
17. Reina Y, Reina N. Fagoterapia ¿una alternativa a la antibioticoterapia? *Rev Esp Quim.* 2018.
18. Rodríguez Rodríguez de la Sierra, P. La fagoterapia como alternativa terapéutica. 2020. <<https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/19979/La%20fagoterapia%20como%20alternativa%20terapeutica.pdf?sequence=1>>
19. Betancor L, Yim L. Salmonella y salmonelosis. Universidad de la República. Uruguay. 2012. http://higiene1.higiene.edu.uy/DByV/Salmonella_y_salmonelosis.pdf
20. WHO. Salmonella (no tifoidea). 2018. [https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/salmonella-\(non-typhoidal\)](https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/salmonella-(non-typhoidal))
21. Peek SF, Mcguirk SM, Sweeney RW, Cummings KJ. Infectious Diseases of the Gastrointestinal Tract. *Rebhun's Diseases of Dairy Cattle.* 2018;249-356. doi:10.1016/B978-0-323-39055-2.00006-1
22. WHO. Estimaciones de la OMS sobre la carga mundial de enfermedades de transmisión alimentaria. 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/200047/WHO_FOS_15.02_spa.pdf?sequence=1
23. Gast RK. Porter, R.E *Diseases Poultry. Diseases of Poultry.* 2019. <https://doi.org/10.1002/9781119371199.ch16>
24. Tanner JR, Kingsley RA. Evolution of Salmonella within Hosts. *Trends in Microbiology.* 2018.
25. Rodríguez EC, Díaz-Guevara P, Moreno J, Bautista A, Montaña L, Realpe ME, et al. Vigilancia por laboratorio de Salmonella enterica en casos clínicos humanos en Colombia 2005 a 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.02.023>

26. Balasubramanian R, Im J, Lee JS, Jeon HJ, Mogeni OD, Kim JH, et al. The global burden and epidemiology of invasive non-typhoidal *Salmonella* infections. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019; 15:6, 1421-1426, DOI: 10.1080/21645515.2018.1504717
27. Hendriksen SW, Orsel K, Wagenaar JA, Miko A, van Duijkeren E. Animal-to-human transmission of *Salmonella* Typhimurium DT104A variant. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(12):2225-2227. doi:10.3201/eid1012.040286
28. Dawoud, T. M., Shi, Z., Kwon, Y. M., & Ricke, S. C. Overview of Salmonellosis and Food-borne *Salmonella*. *Producing Safe Eggs*. 2017; 113–138. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802582-6.00007-0>
29. Tîrziu, E., Bărbălan, G., Morar, A., Herman, V., Cristina, R. T., & Imre, K. Occurrence and Antimicrobial Susceptibility Profile of *Salmonella* spp. in Raw and Ready-To-Eat Foods and *Campylobacter* spp. in Retail Raw Chicken Meat in Transylvania, Romania. *Foodborne pathogens and disease*. 2020; 17(8), 479–484. <https://doi.org/10.1089/fpd.2019.2738>
30. Parker EM, Edwards LJ, Mollenkopf DF, Ballash GA, Wittum TE, Parker AJ. *Salmonella* monitoring programs in Australian feed mills: a retrospective analysis. *Aust Vet J*. 2019 Sep;97(9):336-342. <https://doi.org/10.1111/avj.12851>
31. Pooja Singh, R.V. Singh, Bhavana Gupta, Sabya Sanchi Tripathi, Kewal Singh Tomar, Sachin Jain, et al. Prevalence study of *Salmonella* spp. in milk and milk products. *Asian J. Dairy & Food Res*. 2018;37(1): 7-12. DOI: 10.18805/ajdfr.DR-1252.
32. Layana Varas AP. Determinación de la prevalencia de *Salmonella* spp. en carne de res, pollo y cerdo en el Cantón La Libertad. Universidad de Guayaquil. 2016. <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/27044/1/EC-UG-POS-DP-MBM-05.pdf>
33. Japón Guevara ME. Aislamiento y Serotipificación de *Salmonella* en carcasas de pollo en percha en la ciudad de Quito. Universidad Central de Ecuador. 2019. <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/18588/1/T-UCE-0014-MVE-047.pdf>
34. Verbrugghe, E., Dhaenens, M., Leyman, B, Boyen F., Shearer N., Van Parys A., et al. Host Stress Drives *Salmonella* Recrudescence. *Sci Rep* 6, 20849 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep20849>
35. Andres V.M, Davies R.H. Biosecurity measures to control *Salmonella* and other infectious agents in pig farms: A review. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf*. 2015;14:317–335. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12137>
36. Gast, R. K., & Porter, R. E. *Salmonella* Infections. *Diseases of Poultry*, 2019; 717–753.

- <https://doi.org/10.1002/9781119371199.ch16>
37. Parisi A., Crump J.A., Glass K., Howden B.P., Furuya-Kanamori L., Vilkins S., et al. Health Outcomes from Multidrug-Resistant Salmonella Infections in High-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Foodborne Pathogens and Disease*. Jul 2018; 15(7),428-436.<https://doi.org/10.1089/fpd.2017.2403>
 38. Ríos CA, Morales-Cauti S, Vilca L M, Carhuallanqui PA, Ramos DD. Determinación del perfil de resistencia antibiótica de Salmonella enterica aislada de cerdos faenados en un matadero de Lima, Perú. *Rev. investig. vet. Perú*. 2019; 30(1): 438-445. <http://dx.doi.org/10.15381/rivep.v30i1.15701>.
 39. Giraldo-Cardona JP, Gualdrón-Ramírez D, Chamorro-Tobar I, Pulido-Villamarín A, Santamaría-Durán N, Castañeda-Salazar R, et al. Salmonella spp. prevalence, antimicrobial resistance and risk factor determination in Colombian swine farms. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*. 2019. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6156>
 40. Saud B, Paudel G, Khichaju S, Bajracharya D, Dhungana G, Awasthi MS, et al. Multidrug-resistant bacteria from raw meat of buffalo and chicken, Nepal. *Veterinary Medicine International*. (2019). <https://doi.org/10.1155/2019/7960268>
 41. Instituto nacional de salud. INFORME DE VIGILANCIA POR LABORATORIO DE Salmonella Spp.: "Colombia 1997-2018". INS. 2019.<https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/informe-de-vigilancia-por-laboratorio-salmonella-spp-colombia-1997-2018.pdf>
 42. Instituto nacional de salud. Alerta por la primera detección de mcr-1 gen de resistencia a colistina en aislamientos de Salmonella entérica serovar Typhimurium y Escherichia coli de origen humano en Colombia.<https://www.ins.gov.co/buscador/Informacin%20de%20laboratorio/Alerta%20Colombia%20mcr1%20Salmonella%20y%20E%20%20coli.pdf#search=resistencia%20salmonella>
 43. ICA. Buenas prácticas en el uso de los medicamentos veterinarios y la inocuidad de los alimentos. 2th. ed. Colombia. Productivos. 2007.<https://www.ica.gov.co/getattachment/cf8d4834-dd11-40f2-944e-b1ae436ef513/Publicacion3.aspx>
 44. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1382 de 2013; Bogotá, Colombia. <https://fenavi.org/wp-content/uploads/2019/02/Resolucion-1382-de-2013.pdf>
 45. Castiblanco AN, Hoyos KX, García RH, Rodríguez JH. Evaluación de susceptibilidad a antibióticos de la Salmonella spp., aislada en muestras de producciones avícolas que ingresan al laboratorio SERVET. Uni-

- versidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales UDCA Bogotá D. C. 2018.
46. Ayala-Romero C, Ballen-Parada C, Rico-Gaitán M, Chamorro-Tobar I, Zambrano-Moreno D, Poutou-Piñales R, et al. Prevalencia de *Salmonella spp.*, en ganglios mesentéricos de porcinos en plantas de beneficio Colombianas. *Revista MVZ Córdoba*. 2018; 23(1), 6447-6486. <https://doi.org/10.21897/rmvz.1242>
47. Díaz Pinzón LC. Evaluación del efecto de la adición de un bioinoculante durante el proceso de compostaje de mortalidad en granja porcícola de Lerida, Tolima. Pontificia Universidad Javeriana Bogotá D.C. 2019.
48. Bermúdez PM, Pulecio SL, Suárez MC. Susceptibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Salmonella enterica* provenientes de pisos, equipos, utensilios y producto terminado en plantas de beneficio porcino en Colombia. *Rev. Med. Vet. Zoot.* 2016;63 (1). <http://dx.doi.org/10.15446/rfmvz.v63n1.56903>
49. Sacristán-Rodríguez PA, Pérez-Osorio LC, Méndez-Rodríguez I. Prevalencia y susceptibilidad antimicrobiana de *Salmonella spp.* aislada de animales exóticos que conviven con niños. *Medicina & Laboratorio* 2014; 20:(3-4): 169-184.
50. Dublanchet, A., & Fruciano, E. Brève histoire de la phagothérapie. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2018;38(8), 415–420. doi:10.1016/j.medmal.2008.06.016
51. Chanishvili, N. Phage therapy—history from Twort and d’Herelle through Soviet experience to current approaches. *Adv. Virus Res.* 2001.
52. Summers, W. C. Bacteriophage therapy. *Annu. Rev. Microbiol.* 2001; 55, 437–451. doi: 10.1016/B978-0-12-394438-2.00001-3.
53. Orlova EV. Bacteriophages and Their Structural Organisation. In: *Bacteriophages*. Ipek Kurtboke, IntechOpen, 2012. DOI: 10.5772/34642.
54. White HE y Orlova VE. Bacteriófagos: su organización y función estructural, Bacteriófagos: perspectivas y futuro, Renos Savva, IntechOpen, 2019. DOI: 10.5772 / intechopen.85484.
55. Ackermann, H.-W. Phage Classification and Characterization. *Bacteriophages*. 2009;127–140. doi:10.1007/978-1-60327-164-6_13
56. Ackermann H.-W. Bacteriophage taxonomy. *Microbiol. Aust.* 2011; 32: 90 –94.
57. Ackermann H.-W. Tailed Bacteriophages: The Order Caudovirales. *Advances in Virus Research*. 1998; 51: 35-201. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(08\)60785-X](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(08)60785-X)
58. García Doval, C. Estructura de fibras de bacteriófagos. Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Ciencias, Departamento de Microbiología y Genética Molecular.

- mento de Biología Molecular. 2013. <http://hdl.handle.net/10486/660281>
59. Letarov AV, Kulikov EE. Adsorption of Bacteriophages on Bacterial Cells. *Biochemistry (Mosc)*. 2017 ;82(13):1632-1658. doi: 10.1134/S0006297917130053.
 60. Bertozzi SJ, Storms Z, Sauvageau D. Host receptors for bacteriophage adsorption. *FEMS Microbiology Letters*. 2016; 363 (4). <https://doi.org/10.1093/femsle/fnw002>
 61. McShan WM, Nguyen SV. The Bacteriophages of *Streptococcus pyogenes*. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333409/>
 62. Erez, Z., Steinberger-Levy, I., Shamir, M., Doron, S., Stokar-Avihail, A., Peleg, Y. et al. Communication between viruses guides lysis-lysogeny decisions. *Nature*, 2017; 541(7638), 488–493. <https://doi.org/10.1038/nature21049>
 63. Stone E, Campbell K, Grant I, McAuliffe O. Understanding and Exploiting Phage-Host Interactions. *Viruses*. 2019;11(6):567. <https://doi.org/10.3390/v11060567>
 64. Łoś M, Węgrzyn G. Pseudolysogeny. *Adv Virus Res*. 2012;82:339-349. doi:10.1016/B978-0-12-394621-8.00019-4}
 65. Gordillo Altamirano, F. L., & Barr, J. J. Phage Therapy in the Postantibiotic Era. *Clinical microbiology reviews*, 2019;32(2), e00066-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-18>
 66. García E y López R. Los bacteriófagos y sus productos génicos como agentes antimicrobianos. *Rev Esp Quimioterap*. 2002; 15 (4): 306-312.
 67. Domingo-Calap, P., and Delgado-Martínez, J). Bacteriophages: protagonists of a post-antibiotic era. *Antibiotics*. 2018, 7(3), 66; <https://doi.org/10.3390/antibiotics7030066>
 68. Kakasis, A., and Panitsa, G. Bacteriophage therapy as an alternative treatment for human infections. A comprehensive review. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2018; 53 (1): 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.09.004>
 69. Principi N, Silvestri E, Esposito S. Advantages and limitations of bacteriophages for the treatment of bacterial infections. *Front. Pharmacol*. 2019. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00513>
 70. Loc-Carrillo, C., & Abedon, S. T. Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage*. 2011;1(2), 111–114. <https://doi.org/10.4161/bact.1.2.14590>
 71. García R, Latz S, Romero J, Higuera G, García K, Bastías R. Bacteriophage Production Models: An Overview. *Front. Microbiol*. 2019. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01187>

72. Quirós Fernández P. Los Bacteriófagos Como Elementos De Transmisión Genética Horizontal De Resistencias A Antibióticos Y Toxinas Stx. Barcelona, España; 2018.
73. Skurnik M, Pajunen M, Kiljunen S. Biotechnological challenges of phage therapy. *Biotechnol Lett.* 2007;29(7):995-1003. doi: 10.1007/s10529-007-9346-1.
74. Oechslin F. Resistance Development to Bacteriophages Occurring during Bacteriophage Therapy. *Viruses.* 2018; 10(7), 351. <https://doi.org/10.3390/v10070351>
75. Hodyra-Stefaniak, K., Miernikiewicz, P., Drapała, J., Drab, M., Jończyk-Matysiak, E., Lecion, D., et al. Mammalian Host- Versus-Phage immune response determines phage fate in vivo. *Scientific reports.* 2015; 5, 14802. <https://doi.org/10.1038/srep14802>
76. Chang J, Weigele P, King J, Chiu W, Jiang W. Cryo-EM Asymmetric Reconstruction of Bacteriophage P22 Reveals Organization of its DNA Packaging and Infecting Machinery. 2006; 14(6):1073-1082.<https://doi.org/10.1016/j.str.2006.05.007>
77. McNulty R, Cardone G, Gilcrease EB, Baker ST, Casjens RS, Johnson EJ. Cryo-EM Elucidation of the Structure of Bacteriophage P22 Virions after Genome Release. *Biophysical Journal.* 2018; 114 (6): 1295-1301. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2018.01.026>
78. Tang, L., Marion, W. R., Cingolani, G., Prevelige, P. E., & Johnson, J. E. Three-dimensional structure of the bacteriophage P22 tail machine. *The EMBO journal.* 2005;24(12), 2087–2095. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600695>
79. Chaturongakul, S., & Ounjai, P. Phage-host interplay: examples from tailed phages and Gram-negative bacterial pathogens. *Frontiers in microbiology.* 2014;5, 442. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00442>
80. Wang, C., Tu, J., Liu, J., & Molineux, I. J. (2019). Structural dynamics of bacteriophage P22 infection initiation revealed by cryo-electron tomography. *Nature microbiology.* 2019; 4(6), 1049–1056.<https://doi.org/10.1038/s41564-019-0403-z>
81. Jiménez A, Vives M. Caracterización y evaluación de la eficiencia in vitro de bacteriófagos nativos contra *Salmonella*, causante de salmonelosis en Colombia. Tesis de Maestría. Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes, Colombia. 2013.
82. Jung, L. S., Ding, T., & Ahn, J. Evaluation of lytic bacteriophages for control of multidrug-resistant *Salmonella Typhimurium*. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials.* 2017;16(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s12941-017-0237-6>
83. Petsong, K., Uddin, M. J., Vongkamjan, K., & Ahn, J. Combined effect of bacteriophage and antibiotic on the inhibition of the

- development of antibiotic resistance in *Salmonella typhimurium*. *Food science and biotechnology*. 2018; 27(4), 1239–1244. <https://doi.org/10.1007/s10068-018-0351-z>
84. Marietto Gonçalves, G. A., Lima, E. T. L., Donato, T. C., Rocha, T. S., Cisneros Álvarez, L. E., Sequeira, J. L., et al. Eradication of *Salmonella Typhimurium* in broiler chicks by combined use of P22 bacteriophage and probiotic. *Microbiology Research*. 2011;2(1), e2. <https://doi.org/10.4081/mr.2011.e2>
85. 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*. 2010;41 (3): 17-26.
86. Fauconnier A. Guidelines for Bacteriophage Product Certification. *Methods in molecular biology*. 2018; 1693, 253–268. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7395-8_19
87. Fauconnier A. Regulación de la terapia con fagos: el concepto de archivo maestro biológico podría ayudar a superar el desafío regulatorio de los medicamentos personalizados. *Informes EMBO*. 2017; 18 (2), 198-200. <https://doi.org/10.15252/embr.201643250>
88. Prada Peñaranda C. Evaluación del efecto de los bacteriófagos en biopelículas formadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Universidad de los Andes facultad de ingeniería departamento de ingeniería química. 2009.
89. Barbosa C, Venail P, Holguín A, Vives M. Co-evolutionary dynamics of the bacteria *Vibrio* sp. CV1 and phages V1G, V1P1, and V1P2: Implications for phage therapy. *Microbial Ecology*. 2013; 66(2):245–478 [doi:10.1007/s00248-013-0284-2](https://doi.org/10.1007/s00248-013-0284-2).
90. Londoño Ruíz JP. Aislamiento y caracterización de bacteriofagos contra *E. coli* uropatógenas de la fundación Santa Fe de Bogotá. *Uni. Andes*. 2016;T17:34:52Z. <http://hdl.handle.net/1992/18698>.
91. Universidad de los Andes Colombia. Virus patentados contra bacterias. 2018. <https://uniandes.edu.co/es/noticias/ciencias-biologicas/virus-patentados-contra-bacterias>
92. Barajas Maldonado A. Bacteriófagos contra *Salmonella* en producción de pollo. 2020. <https://www.industriaavicola-digital.com/industriaavicola/april2020/MobilePagedArticle.action?articleId=1573930#articleId1573930>
93. Guevara Agudelo FA, Muñoz Molina LC, Navarrette Ospina J, Salazar Pulido LM, Píñilla Bermúdez G. Innovaciones en la terapia antimicrobiana. *NOVA*. 2020;18(34):9-25. <https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/nova/article/view/3921>

94. Górski A, Międzybrodzki R, Weber-Dąbrowska B, Fortuna W, Letkiewicz S, Rogóż P, et al. Phage Therapy: Combating Infections with Potential for Evolving from Merely a Treatment for Complications to Targeting Diseases. *Front. Microbiol.* 2016; <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01515>