



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), enero-febrero 2025,
Volumen 9, Número 1.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1

USO DE BACTERIÓFAGOS COMO PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES BACTERIANAS EN GRANJAS AVÍCOLAS

**USE OF BACTERIOPHAGES AS A PREVENTION OF BACTERIAL
DISEASES IN POULTRY FARMS**

Marco Enrique Almeida Feijo
Universidad UTE

Sebastian Elias Bonilla Espinel
Universidad UTE

Hady Mayerli Chavez Camacho
Universidad UTE

César Jahir Montero Naranjo
Universidad UTE

Raisa Tamara Román Córdova
Universidad UTE

Verónica Juliana Sarango Sarango
Universidad UTE

Julio Cesar Paredes Muñoz
Universidad UTE

Uso de bacteriófagos como prevención de enfermedades bacterianas en granjas avícolas

Marco Enrique Almeida Feijo¹

marco.almeida@ute.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-2633-3992>

Universidad UTE

Ecuador

Sebastian Elias Bonilla Espinel

sebastian.bonilla@ute.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-4530-429X>

Universidad UTE

Ecuador

Hady Mayerli Chavez Camacho

hady.chavez@ute.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0007-2038-8304>

Universidad UTE

Ecuador

César Jahir Montero Naranjo

cesar.montero@ute.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0007-2038-8304>

Universidad UTE

Ecuador

Raisa Tamara Román Córdova

raisa.roman@ute.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0004-9047-6711>

Universidad UTE

Ecuador

Verónica Juliana Sarango Sarango

veronica.sarango@ute.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0000-1306-6381>

Universidad UTE

Ecuador

Julio Cesar Paredes Muñoz

julio.paredes@ute.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0007-4289-6289>

Universidad UTE

Ecuador

RESUMEN

La avicultura enfrenta desafíos significativos debido a la resistencia bacteriana a los antibióticos, lo que ha impulsado la búsqueda de alternativas efectivas y sostenibles para el control de enfermedades bacterianas en aves. Este artículo se centró en la evaluación del uso de bacteriófagos como una estrategia para el biocontrol en granjas avícolas. A través de un metaanálisis de la literatura existente, se identificaron las metodologías empleadas en investigaciones previas, se evaluó la eficacia de los bacteriófagos y se determinaron las áreas que requieren mayor investigación. Los hallazgos sugieren que los bacteriófagos pueden reducir la carga bacteriana en aves infectadas, lo que podría mejorar su salud y bienestar. Sin embargo, se identificaron limitaciones significativas, como la falta de estudios a largo plazo y la necesidad de investigar el impacto aviar. Además, se destaca la importancia de establecer protocolos claros y estandarizados para la aplicación de bacteriófagos, así como la necesidad de realizar más investigaciones que aborden las interacciones entre fagos, bacterias y la microbiota aviar. Como conclusiones principales, el uso de bacteriófagos representa una alternativa viable para mejorar la salud aviar y contribuir a la seguridad alimentaria, pero se requiere un enfoque riguroso y basado en evidencia para su implementación efectiva en la industria, pero si es necesario más investigaciones a largo plazo para comprobar la eficacia de estos tratamientos.

Palabras clave: avicultura, bacteriófagos, biocontrol, enfermedades bacterianas, granja avícola

¹ Autor principal

Correspondencia: marco.almeida@ute.edu.ec

Use of bacteriophages as a prevention of bacterial diseases in poultry farms

ABSTRACT

Poultry farming faces significant challenges due to bacterial resistance to antibiotics, which has prompted the search for effective and sustainable alternatives for the control of bacterial diseases in poultry. This article focused on the evaluation of the use of bacteriophages as a strategy for biocontrol in poultry farms. Through a meta-analysis of the existing literature, the methodologies employed in previous research were identified the efficacy of bacteriophages, and areas requiring further research were determined. The findings suggest that bacteriophages can reduce the bacterial load in poultry. Bacteriophages can reduce the bacterial load in infected birds, which could improve their health and welfare. However, significant limitations were identified, such as the lack of long-term studies and the need to investigate avian impact poultry. In addition, the importance of establishing clear, standardized protocols for the application of bactericidal standardized protocols for the application of bacteriophages, as well as the need for further research addressing the interactions between phages, bacteria and the avian microbiota, bacteria, and the avian microbiota. As the main conclusions, the use of bacteriophages represents a viable alternative to improve poultry health. represents a viable alternative to improve poultry health and contribute to food safety, but a rigorous and evidence-based approach is required for its effective evidence-based approach is required for effective implementation in the industry, but further long-term research is needed to prove the efficacy of these treatments.

Keywords: poultry farming, bacteriophages, biocontrol, bacterial diseases, poultry farm

Artículo recibido 09 enero 2025

Aceptado para publicación: 13 febrero 2025



INTRODUCCIÓN

La avicultura es una de las industrias más importantes en la producción de alimentos a nivel mundial, proporcionando una fuente significativa de proteínas a la población (1). Sin embargo, la salud de las aves de granjas avícolas se ve amenazada por diversas enfermedades bacterianas, no solo afectan la productividad de las granjas, sino que también plantean riesgos para la salud pública debido a la resistencia bacteriana que se ha desarrollado frente a los antibióticos convencionales (2). La creciente preocupación por la resistencia en los antimicrobianos ha llevado a la búsqueda de alternativas efectivas y sostenibles para el control de infecciones bacterianas en la avicultura.

Por lo cual el uso de bacteriófagos, virus que infectan específicamente a las bacterias, ha resurgido como una estrategia prometedora para el control de enfermedades bacterianas en aves (3,4). Desde el descubrimiento de los bacteriófagos a principios del siglo xx, se ha documentado su potencial para combatir infecciones bacterianas, ofreciendo una alternativa fiable a los tratamientos antibióticos tradicionales. Investigaciones recientes han demostrado que los bacteriófagos pueden ser utilizados para reducir la carga bacteriana en aves infectadas, lo que sugiere que podrían desempeñar un papel importante en la prevención de enfermedades en granjas avícolas (5).

El objetivo de este estudio es evaluar la literatura existente sobre la eficacia de los bacteriófagos como herramienta de biocontrol de la prevención de enfermedades bacterianas en granjas avícolas. A través de un metaanálisis, se busca identificar las metodologías empleadas en estudios previos, evaluar su eficacia y determinar las áreas que requieren mayor investigación para optimizar el uso de bacteriófagos en la avicultura.

La relevancia de este artículo radica en la creciente necesidad de alternativas sostenibles en los antibióticos en la producción avícola, dado el aumento de la resistencia bacteriana, aún persisten vacíos en la investigación que limitan su aplicación práctica, se fundamentará en la revisión de estudios previos para destacar las mejores prácticas y desafíos que enfrentan los investigadores.

Además, se pretende ofrecer una visión más amplia sobre las estrategias que han sido efectivas y aquellas que requieran ajustes o más investigación. Se enfatiza en la importancia de establecer protocolos claros y estandarizados para la aplicación de bacteriófagos en granjas avícolas, así como la necesidad de realizar estudios adicionales que aborden las interacciones entre los fagos, bacterias y la microbiota aviar (6,7). De



esta forma, se podrá mejorar no solo la salud aviar, sino también contribuir a la seguridad alimentaria y a la reducción del uso de antibióticos en la producción animal.

Estudios sobre bacteriófagos mencionan que estos virus pueden ser aislados de diversas fuentes, incluyendo aguas residuales y heces de animales, lo que sugiere que son abundantes en el ambiente y pueden ser usados de manera efectiva en el caso del control de patógenos en granjas avícolas (8). Este descubrimiento es consecuencia de la disponibilidad de bacteriófagos en el entorno, esto facilita su implementación en programas de manejo de salud aviar reduciendo la dependencia de antibióticos y, por ende, el riesgo de resistencia bacteriana (9,10). La capacidad de los bacteriófagos para adaptarse y evolucionar junto con las bacterias también sugiere que podrían ofrecer una solución a largo plazo en contra de las infecciones bacterianas en la avicultura (10).

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se llevó a cabo una exhaustiva investigación de la literatura científica, centrándose en el análisis minucioso de investigaciones previas que abordan la utilización de virus bacteriófagos como método de control biológico para prevenir infecciones bacterianas en la avicultura. Esta revisión abarcó una amplia variedad de estudios, incluyendo experimentos que evalúan la efectividad de diversas cepas de bacteriófagos contra microorganismos patógenos frecuentes en la avicultura, tales como Salmonella.

Se realizó un análisis de las técnicas aplicadas, las dosificaciones efectivas, los momentos óptimos de administración y los resultados conseguidos en cuanto a la disminución de la población bacteriana y la optimización del estado de las aves. Así mismo, se consideraron las posibles reacciones adversas y las consecuencias a largo plazo derivadas de la utilización de bacteriófagos en granjas avícolas.

Además, se establecieron metodologías que permitieron valorar de forma eficiente el uso de bacteriófagos en la mitigación de patógenos en aves, tomando en consideración múltiples variables como la etapa de desarrollo de las aves, las características ambientales de las instalaciones avícolas y las distintas fases del proceso productivo. El estudio analizó los beneficios potenciales de los bacteriófagos, destacando su alta especificidad hacia las bacterias objetivo, su capacidad de autorreplicación en presencia del hospedador bacteriano y su inocuidad tanto para las aves como para los consumidores. Se examinaron los obstáculos técnicos que dificultan la implementación a gran escala en el sector avícola, así como las proyecciones



futuras y los aspectos que requieren una investigación más profunda para perfeccionar esta prometedora estrategia de biocontrol.

Criterios de selección de literatura

Se realizó una búsqueda meticulosa en repositorios científicos de renombre, tales como Pubmed, Scopus y Google Scholar. La estrategia de búsqueda se fundamentó en el empleo de términos claves específicos, entre los que se incluyeron “bacteriófagos”, “biocontrol”, “patógenos”, “granjas avícolas”.

Este proceso de exploración bibliográfica fue exhaustivo y se establecieron parámetros estrictos de selección y exclusión con el propósito de asegurar que únicamente se incorporaran al análisis estudios pertinentes y de elevada calidad científica, priorizando aquellos que presentaban datos cuantitativos sobre la disminución de la carga microbiana y la mejora en el estado de salud de las aves. Adicionalmente, se prestó particular atención a las investigaciones que examinaban las metodologías de aplicación, las dosis eficaces y los momentos idóneos para la administración de bacteriófagos en el contexto de la producción avícola.

Los estudios elegidos fueron sometidos a un análisis de sus objetivos, metodologías, materiales, conclusiones, lo que ha permitido identificar patrones significativos en la utilización de bacteriófagos en el ámbito de la avicultura. Este examen detallado reveló que la terapia basada en fagos ha demostrado resultados alentadores en la reducción de patógenos como la Salmonella en diversas etapas del proceso productivo avícola, abarcando desde la fase de cría hasta el procesamiento final de la carne.

Se constató que la eficacia de los bacteriófagos está influenciada por varios factores, como la edad de las aves, las condiciones ambientales y las distintas fases de producción. A su vez, se identificaron obstáculos técnicos y regulatorios que dificultan la implementación a gran escala de la terapia mágica en el sector avícola, como la necesidad de desarrollar combinaciones de fagos y la importancia de establecer protocolos estandarizados para su aplicación.

Esta revisión también permitió evaluar las ventajas comparativas de los bacteriófagos frente a los antibióticos tradicionales, destacan su alta especificidad hacia el microorganismo objetivo y su inocuidad tanto para las aves como para los consumidores, aspectos de vital importancia en el contexto actual de la creciente resistencia a los antimicrobianos en la industria alimentaria.



Análisis de datos

Se prestó especial atención a los estudios que incluían metodologías teóricas y prácticas, ya que estos proporcionaron datos más veraces sobre la eficacia de los bacteriófagos en condiciones controladas. Para la organización y análisis de datos, se analizó los datos obtenidos por los estudios previos, los cuales definieron variables como la carga bacteriana inicial, la reducción de colonización y los métodos de administración de bacteriófagos.

Justificación

La elección de esta investigación se justifica porque es de vital importancia para el sector avícola y la salud pública, en un escenario donde la ineficacia de los antibióticos se ha transformado en un desafío actual, la exploración de métodos alternativos y duraderos para combatir patógenos bacterianos en la crianza de aves resulta esencial. Los fagos, microorganismos que parasitan exclusivamente bacterias, se perfilan como una opción alentadora debido a su marcada selectividad, habilidad para multiplicarse y reducida tendencia a provocar resistencia en las bacterias.

Su implementación en granjas avícolas no solo podría aminorar considerablemente las pérdidas monetarias vinculadas a enfermedades bacterianas, sino también intentar atenuar el peligro de propagación de agentes patógenos de origen animal a los consumidores, favoreciendo así la inocuidad de los alimentos. El creciente cuerpo de investigaciones científicas que respalda la efectividad de los fagos en el manejo de microorganismos nocivos como Salmonella en aves de corral, sumado a la apremiante necesidad de disminuir la utilización de antibióticos en la producción animal, convierten este tema en un área de estudio de gran importancia con el potencial de impactar en la salud pública en general, no solo en cuestiones de la industria avícola.

La selección de los artículos revisados se fundamenta su relevancia en el sentido que son contribuciones importantes al tema de la fagoterapia como un tipo de alternativas al uso de medicina común como antibióticos. Por ejemplo, los ejemplos fagoterapia frente a infecciones proporcionan un contexto crucial sobre la eficacia de los bacteriófagos en el tratamiento de infecciones causadas por cepas resistentes a antibióticos.



Del mismo modo, se consideraron estudios recientes que analizaron la efectividad de los bacteriófagos en modelos experimentales que pueden demostrar la capacidad de los bacteriófagos para aumentar su efectividad en el tiempo.

Limitaciones del estudio

A pesar de la exhaustividad en la selección de artículos y la rigurosidad en el análisis, se presentan algunas limitaciones significativas sobre el uso de bacteriófagos. En primer lugar, la variabilidad en los métodos experimentales y las condiciones de los estudios revisados puede dificultar la comparación directa de resultados entre diferentes investigaciones. Este tipo de metodología abarca desde las cepas bacterianas y fágicas utilizadas hasta los protocolos de administración y las métricas de evaluación, lo que complica la síntesis de conclusiones generalizables. Además, la mayoría de los estudios se han hecho en ambientes controlados y han sido experimentos a pequeña escala, lo que puede que no refleje la complejidad y los desafíos de las condiciones en granjas avícolas comerciales. Factores como el estrés de las aves, la alimentación, las fluctuaciones del ambiente, y la presencia de diferentes patógenos al mismo tiempo, típicos de granjas industriales, no siempre se consideran en estos estudios reducidos.

Otra limitación para tomar en cuenta es la escasez de investigaciones a largo plazo que evalúen la efectividad y seguridad de los bacteriófagos en la práctica avícola cotidiana. La mayoría de los estudios se centran en periodos relativamente cortos, lo que deja sin respuesta preguntas cruciales sobre la eficacia sostenida de los tratamientos con fagos.

Además, se observa una falta de estudios exhaustivos sobre el impacto real de la implementación de terapias fágicas en comparación con los métodos tradicionales de control de enfermedades. Estas limitaciones subrayan la necesidad imperante de realizar más estudios que aborden estas cuestiones pendientes, evaluando la aplicabilidad y viabilidad de los bacteriófagos en condiciones reales y durante periodos largos. Así mismo, es necesario llevar a cabo más investigaciones que examinen los aspectos regulatorios y de seguridad alimentaria asociados con el uso de bacteriófagos en la cadena de producción avícola, para facilitar su eventual adopción en la industria.

También, como estos estudios se realizaron en entornos controlados, lo que puede no reflejar completamente la complejidad de las condiciones en granjas avícolas comerciales. También se observó una escasez de investigaciones a largo plazo que evalúan la efectividad y seguridad de los bacteriófagos en la

práctica avícola. Estas limitaciones reflejan la necesidad de realizar más estudios que aborden estas cuestiones y que evalúen la aplicabilidad de los bacteriófagos en condiciones reales de producción aviar.

MATERIAL Y MÉTODOS

De acuerdo a un estudio enfocado en el biocontrol de Salmonella mediante el uso de bacteriófagos, desarrollado en las instalaciones del laboratorio de Microbiología del Departamento de Medicina Preventiva Animal de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile, que disponía del ambiente adecuado para garantizar un entorno controlado para la experimentación con aves y microorganismos (11).

Materiales utilizados

Animales de experimentación

Para el experimento, se utilizaron huevos libres de patógenos específicos, estos huevos fueron incubados en el bioterio de producción animal de Chile. Tras la eclosión, los pollos recién nacidos fueron trasladados a una sala de experimentación especializadas, donde se criaron en jaulas bajo condiciones ambientales óptimas para su especie y edad (11,12). La alimentación consistió en una dieta formulada sin antibióticos, complementada con agua, además, se implementaron rigurosas medidas de bioseguridad para prevenir cualquier contaminación no deseada con cepas de Salmonella de campo.

Cepa desafío y bacteriófagos

El estudio empleó una cepa de Salmonella de origen aviar como agente de desafío, la cual fue modificada genéticamente para presentar resistencia a ácido nalidixico y rifampicina (11). Además, se utilizaron tres bacteriófagos lícitos nativos, denominados F1, F2, F3, aislados de diferentes planteles avícolas. Estos fagos demostraron una potente actividad lítica contra la cepa de desafío y otras cepas del mismo serotipo (13). La preparación y caracterización de los inóculos fágicos se realizaron en el laboratorio de bacteriología, aplicándose en una multiplicidad de infección de 10^8 unidades por cada bacteria inoculada, lo que representa mil veces la dosis bacteriana mínima infectante (12)

Protocolo de bioseguridad

Considerando la naturaleza infecciosa del patógeno en el estudio, se implementó un sistema integral de bioseguridad que superó los estándares básicos del nivel 2 para Salmonella (11). El protocolo contempló una estrategia que abarcó la protección individual del personal hasta la gestión de residuos potencialmente

contaminantes (3). Se utilizó un sistema de indumentaria de protección con trajes herméticos desechables, calzado especial con cubiertas impermeables, respiradores de alta eficiencia, guantes de nitrilo de doble capa y máscaras faciales con filtros especializados (11,14).

Los desechos orgánicos sólidos recibieron un tratamiento químico-térmico meticuloso, aplicándose un protocolo de descontaminación que combinó un compuesto de amonio cuaternario de alta concentración con un proceso de incineración con unas temperaturas mayores a 800 oC, garantizando la eliminación total de cualquier agente microbiológico viable, los residuos líquidos fueron sometidos a un proceso de cloración intensa utilizando compuestos de color de grado industrial, con múltiples etapas de verificación de la eliminación completa de patógenos, mientras que la desinfección de superficies y equipamiento se realizó mediante un protocolo sistemático que combinó agentes esterilizantes de amplio espectro, radiación ultravioleta y métodos de descontaminación térmica.

Bacteriología cualitativa y cuantitativa

El proceso de identificación y caracterización de la cepa bacteriana se diseñó como un protocolo de múltiples etapas, fundamentado en las metodologías más rigurosas de diagnóstico microbiológico. Se implementó un sistema de enriquecimiento bacteriano que utilizó medios selectivos de alta especificidad, permitiendo el desarrollo preferencial de la cepa de Salmonella mediante técnicas de inhibición diferencial. Así mismo, se combinó técnicas moleculares y tradicionales, incluyendo pruebas bioquímicas de última generación que permitieron una identificación precisa y diferencial. El proceso contempló la utilización de medios de cultivo especializados, suplementados con antibióticos selectivos que permiten el crecimiento exclusivo de la cepa de interés. La confirmación final se realizó mediante técnicas de biología molecular que incluyeron reacción en cadena de la polimerasa y análisis genético comparativo.

Animalización de la cepa

El proceso de animalización representó una estrategia metodológica compleja diseñada para potenciar la capacidad infectiva del microorganismo mediante un protocolo de seis pasajes secuenciales en modelos animales, se buscó seleccionar y ampliar las variantes bacterianas con mayor potencial de violencia.

Cada pasaje se realizó bajo condiciones experimentales estrictamente controladas, utilizando una suspensión bacteriana estandarizada y cuantificada con precisión micrométrica. El procedimiento incluyó la inoculación controlada, el seguimiento del desarrollo de la infección, eutanasia ética del modelo animal

y recuperación de la cepa bacteriana desde múltiples tejidos y órganos. Este método permitió una selección natural dirigida que favoreció el desarrollo de cepas con características de altas patogenicidad,

Determinación de la dosis mínima infectante

Se definió que la dosis mínima para infectar sería la concentración bacteriana más baja capaz de producir una colonización detectable al menos al 90% de las muestras analizadas, incluyendo tanto muestras de órganos internos como de tejido intestinal completo.

Para determinarlo, los investigadores a cargo prepararon una suspensión de Salmonella resistente a ácido nalidixico y rifampicina, previamente sometida a nueve ciclos de pasaje en pollos para aumentar la virulencia. La suspensión se incubó bajo condiciones controladas y se ajustó mediante técnicas nefelométricas para alcanzar una concentración inicial estimada de 3×10^8 unidades formadoras de colonias por mililitro, a partir de esta suspensión, se realizaron diluciones seriadas en solución salina fisiológica estéril, generando un rango de concentración desde 10^8 hasta 10^1 UFC/ml (11,15).

Se establecieron cinco grupos experimentales, cada uno compuesto por siete polluelos libres de patógenos específicos de diez días, cada grupo recibió por vía oral una dosis correspondiente a una de las siguientes concentraciones teóricas: 10^3 , 10^4 , 10^5 , 10^6 , 10^7 UFC/ml, diez días después de la inoculación, se procedió a la eutanasia humanitaria de las aves mediante dislocación cervical, siguiendo protocolos éticos establecidos (11,16). Se realizaron necropsias detalladas, recolectando muestras de un conjunto de órganos internos y del tracto intestinal completo (9). Estas muestras se sometieron a análisis microbiológicos para aislar y cuantificar la cepa desafío, empleando técnicas de cultivo selectivo y pruebas bioquímicas confirmatorias (16).

Evaluación de inocuidad de los bacteriófagos

Para garantizar la seguridad de los bacteriófagos en estudio, se diseñó un protocolo de evaluación utilizando métodos avícolas, se emplearon ratones macho CF1 de 16-18 gramos, se formaron seis grupos de cuatro ratones cada uno, dividido en dos subgrupos por cada bacteriófago (8,11,17). Un subgrupo recibió una solución de bacteriófagos en su agua de bebida durante tres días consecutivos. El otro subgrupo recibió una inoculación intraperitoneal de 0,5 ml de la misma solución de bacteriófagos, se incluyó un grupo control adicional de seis ratones, que recibió solución salina estéril por las mismas vías de administración (11).



Tras un periodo de observación de siete días sin evidencia de efectos, el grupo que inicialmente recibió los bacteriófagos por vía oral fue sometido a una segunda inoculación, esta vez por vía intravenosa, administrando 0,2 ml de la solución de bacteriófagos. Al décimo día del experimento, a los ratones se le aplicó eutanasia mediante exposición a éter etílico, seguido de un examen postmortem detallado para identificar posibles alteraciones macroscópicas.

Paralelamente, se realizó un estudio en aves, utilizando tanto pollos comerciales como pollos spf de 15 días de edad. Se establecieron seis grupos experimentales, replicando la estructura del estudio en ratones (11,18). En este caso, los pollos recibieron dos dosis orales de 1 ml de solución de bacteriófagos con un intervalo de 24 horas entre cada administración, así mismo, se siguió el mismo protocolo de eutanasia y examen post mortem que con el estudio de los ratones. Estos estudios de inocuidad fueron diseñados para evaluar la seguridad de los bacteriófagos en diferentes especies y por diversas vías de administración, proporcionando una base sólida para futuras aplicaciones terapéuticas o profilácticas en el control de infecciones bacterianas en la industria avícola (19).

Experimento No. 1

Efectividad de tres fagos dosificados en forma individual y asociados.

Primero, se determina la dosis mínima afectante y, una vez corroborada la inocuidad de los fagos, se procedió a evaluar la eficacia terapéutica de tres bacteriófagos nativos, tanto de forma individual como en una combinación sinérgica denominada “mezcla” (19,20). Para este propósito, se diseñó un estudio experimental meticoloso que involucró la formación de siete grupos distintos, cada uno compuesto por 30 pollos libres de patógenos.

Tabla 1

Distribución de grupos experimentales

Grupos	No. De pollos	Tipo de fago	Dosis de fago	Dosis S.E nal
Control negativo	30	-	-	-
Control infección	30	-	-	1 DMI
Control fago	30	Mezcla	10 UFP	-
Grupo 1	30	Fago 1	10 UFP	1 DMI
Grupo 2	30	Fago 2	10 UFP	1 DMI
Grupo 3	30	Fago 3	10 UFP	1 DMI
Grupo 4	30	Mezcla	10 UFP	1 DMI

Nota: Adaptado de Biocontrol de Salmonella Enteritidis en aves mediante el uso de bacteriófagos, por Albala Isabel (11)

Dentro de la tabla 1, se observó que, al octavo día de vida, los pollos fueron estratégicamente distribuidas en unidades experimentadas aisladas, diseñadas para prevenir cualquier contaminación cruzada. Cada unidad albergaba una población controlada de 10 polluelos, garantizando condiciones óptimas de densidad y bienestar animal (11).

En los novenos y décimo días post eclosión, se procedió a la administración oral de los tratamientos fágicos a los grupos experimentales asignados (grupos 1,2,3,4 y control de fagos). Cada pollo recibió una dosis precisa de 1 ml de suspensión fágica en solución salina fisiológica estéril, calibrada para alcanzar una multiplicidad de infección de 10 unidades formadoras de placa por bacteria objetivo (10,11)

Aproximadamente dos horas después de la segunda administración fágica, coincidiendo con el décimo día, se realizó el desafío bacteriano. Los grupos 1, 2,3,4 y el grupo control de infección fueron inoculados oralmente con una dosis previamente determinada como la dosis mínima infectante de *Salmonella* resistente a ácido nalidixico y rifampicina, el grupo control negativo se mantuvo sin exposición a fagos ni a la cepa desafío, sirviendo para detectar posibles contaminaciones accidentales o transmisiones no intencionales entre grupos (11,16).

Del mismo modo, se implementó un sistema riguroso de manejo independiente para cada grupo experimental, cada unidad estaba equipada con contenedores específicos para alimento, agua y desechos líquidos, diseñados para prevenir cualquier contaminación cruzada (21). Se estableció un protocolo estricto para el orden de manejo de aves, comenzando con el grupo control negativo, seguido por el grupo control de fagos, el grupo control de infección, y finalmente los grupos experimentales 1,2,3 y 4, en este orden (11).

Diez días después, cuando los pollos alcanzaron los 20 días, se procedió a la eutanasia humanitaria de todos los especímenes mediante dislocación cervical, siguiendo protocolos éticos, la secuencia de eutanasia y necropsia se realizó de manera adecuada, iniciando con los grupos control, seguidos por los grupos tratados con fagos individuales y finalizando con el grupo que recibió la mezcla de fagos (11,22).

De las muestras obtenidas en la necropsia, se sometieron a un análisis bacteriológico siguiendo protocolos de análisis cualitativo y cuantitativo, esto permitió una evaluación de la eficacia de los tratamientos con bacteriófagos, tanto individuales como en combinación, contra la infección por *Salmonella* en un entorno controlado (22).



Experimento No. 2

Efecto de la vía de administración de fagos

En esta segunda parte del experimento, se decidió utilizar el tratamiento con bacteriófagos que mostró la mayor eficiencia en dicho experimento. Para llevar a cabo este experimento, se formaron cinco grupos experimentales, cada uno compuesto por 22 pollos de un día de nacidos, provenientes de gallinas no acuñadas y libres de Salmonella.

Para asegurar que los polluelos estaban efectivamente libres de Salmonella, se realizaron cultivos microbiológicos tradicionales a partir de un pool de deposiciones, permitiendo confirmar su estado sanitario antes de iniciar el tratamiento, de esta forma, se garantiza que los sujetos experimentales estuvieran en condiciones óptimas para evaluar la efectividad del tratamiento con bacteriófagos, estableciendo así una base sólida para el desarrollo del estudio (23).

Tabla 2

Distribución de grupos experimentales

Grupo	No. pollos	De	Vía de administración de fagos	Dosis Fago	Dosis	Dosis
Control de infección	22		Oral	-	1 dosis	mínima infectante
Control negativo	7		-	-	-	
Fago en aerosol	22		Aerosol	10 UFP	1 dosis	mínima infectante
Fago en agua de bebida	22		Agua de bebida	10 UFP	1 dosis	mínima infectante

Nota: Adaptado de Biocontrol de Salmonella Enteritidis en aves mediante el uso de bacteriófagos, por Albala Isabel (11)

Al igual que en el experimento anterior, en la tabla 2 se encuentran los pollos que fueron alojados en la unidad de experimentación animal del departamento, distribuidas en recintos aislados para cada grupo del experimento (10,11,24). Al noveno día se inició la administración del tratamiento con bacteriófagos a los grupos designados, empleando dos métodos distintivos, vía oral en el agua y mediante nebulización.

El tratamiento consistió en dos aplicaciones diarias, una matutina y otra vespertina, para maximizar la exposición de los pollos a los bacteriófagos, adicionalmente, se establecieron dos grupos de control placebo,



uno recibiendo agua destilada estéril por vía oral y otro expuesto a la misma solución mediante nebulización, replicando así las condiciones de administración del tratamiento activo (25).

Transcurridos diez días desde la inoculación con la cepa bacteriana de desafío, se procedió a la eutanasia humanitaria de los pollos, seguida de necropsias para la obtención de muestras de órganos, estas muestras se sometieron a un análisis bacteriológico como en el primer experimento, empleando las mismas metodologías, permitiendo una comparación directa y fiable de los resultados de ambas fases (11,26).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Aislamiento de bacteriófagos en granjas avícolas

Los resultados del aislamiento de bacteriófagos se presentan en la tabla 1, en el cual se logró obtener muestras tanto líquidas como sólidas de granjas avícolas y plantas de procesamiento de aves. Las muestras líquidas, principalmente aguas residuales, mostraron una mayor prevalencia de bacteriófagos (70%) en comparación con las muestras sólidas (30%) (27). Esta diferencia puede atribuirse a la mayor abundancia de fagos en ambientes acuáticos, donde su concentración suele ser 10 a 20 veces superior a la de sus bacterias hospedadoras.

Eficacia de los bacteriófagos aislados

Los bacteriófagos aislados mostraron una notable capacidad lítica contra la Salmonella. La aplicación de estos fagos, en combinación con prácticas de limpieza y desinfección, resultó en una reducción del 64% en la prevalencia de esta enfermedad en las granjas de pollos estudiadas (28). A su vez, se logró la eliminación completa de la bacteria de las instalaciones, lo que subraya el potencial de la fagoterapia como estrategia de control de patógenos

Estabilidad y almacenamiento de los bacteriófagos

Las diluciones finales de las mezclas de fagos exhibieron títulos individuales máximos de actividad bacteriolítica que oscilaron entre 1/100 y 1/100.000 (29). Este hallazgo es fundamental para evaluar la estabilidad a largo plazo de los fagos bajo diferentes condiciones de almacenamiento, adicionalmente se ha demostrado que el almacenamiento prolongado a temperatura ambiente puede resultar en una pérdida significativa de título, lo que subraya la importancia de optimizar las condiciones de conservación para mantener la eficacia de los fagos (27,29).



Tabla 3

Polífagos provenientes de muestras líquidas y sólidas de granjas avícolas

No.	Bacteriófago	Estado de la muestra	Dilución	Positivo/negativo
1	Vb-eco_121	Líquido	1:100.000	Positivo
2	Vb-eco_122	Líquido	1:100.000	Positivo
3	Vb-eco_131	Líquido	1:100.000	Positivo
4	Vb-eco_132	Líquido	1:100.000	Positivo
5	Vb-eco_133	Líquido	1:100.000	Positivo
6	Vb-eco_141	Sólido	1:100.000	Positivo
7	Vb-eco_142	Líquido	1:100.000	Positivo
8	Vb-eco_161	Líquido	1:100.000	Positivo
9	Vb-eco_171	Líquido	1:10.000	Positivo
10	Vb-eco_181	Sólido	1:10.000	Positivo
11	Vb-eco_211	Líquido	1:10.000	Positivo
12	Vb-eco_241	Sólido	1:10.000	Positivo

Nota: Modificado de Caracterización fenotípica y molecular de colifagos de granjas de pollos de engorde con Colibacilosis y plantas beneficiadoras de aves en Azuay, Ecuador por Astudillo Fabián (27)

La tabla 3 refleja los exitosos datos sobre el uso bacteriófagos para el control de Patógenos en granjas, el cual representa un avance hacia la producción avícola más segura y sostenible. Este enfoque ofrece una alternativa prometedora a los antibióticos, contribuyendo así a la reducción de la resistencia antimicrobiana en la producción avícola.

El sistema de aplicación de bacteriófagos desarrollado en este estudio, basado en el concepto de autofago, demuestra ser efectivo contra patógenos zoonóticos resistentes a los procedimientos habituales de limpieza y desinfección (16). Este hallazgo tiene implicaciones importantes para el desarrollo de estrategias de control de enfermedades más eficaces y sostenibles en la industria avícola.



Tabla 4

Detección de Salmonella Enteritidis en pollos con bacteriófagos

Tratamiento	No. Aves positivas	No. Órganos positivos	No. Intestinos positivos
Control infección	26 (86,6)	14 (46,6)	22 (73,3)
Mezcla F1,F2,F3	17 (58,6)	7 (24,1)	15 (51,7)
Fago1	23 (85,1)	11 (40,7)	23 (85,1)
Fago 2	21 (70,0)	14 (46,6)	21 (70,0)
Fago 3	16 (53,3)	11 (36,6)	14 (46,6)

Nota: Adaptado de Biocontrol de Salmonella Enteritidis en aves mediante el uso de bacteriófagos, por Albala Isabel (11)

Los resultados que se obtuvieron y reflejados en la tabla 4 demuestran la eficacia de estos agentes en el control de Salmonella Enteritidis. En el grupo de control de infección, se detectaron 26 de 30 pollos positivos a esta bacteria, independientemente del tipo de muestra analizada. Se observó que 22 de 30 muestras de intestino y 14 de 30 de órganos presentaban aislamientos de Salmonella, lo que resalta la alta prevalencia de la infección en aves no tratadas (11).

Por otro lado, en el grupo de aves que recibieron una mezcla de bacteriófagos, se registraron 17 de 29 aves infectadas. De estas, se logró aislar la cepa desafío en 7 de 29 muestras de órganos y en 15 de 29 de intestinos (11,30). Estos resultados sugieren que la aplicación de bacteriófagos puede reducir la carga bacteriana en las aves, lo que podría ser una alternativa efectiva para el manejo de Salmonella en entornos avícolas.

Además, en los grupos tratados con diferentes tipos de fagos, se observaron resultados prometedores. En el grupo que recibió el fago 1, 23 de 27 aves resultaron positivas a salmonella, con aislamientos de 11 de 27 órganos y 23 de 27 intestinos (26,31). En el grupo tratado con el fago 2, se detectaron 21 de 30 aves positivas, con 14 de 30 aislamientos en órganos y 21 de 30 en intestinos. Finalmente, en el grupo que recibió el fago 3, 16 de 30 pollos fueron positivos, con aislamientos en 11 de 30 órganos y 14 de 30 intestinos (11,27,31). Estos hallazgos refuerzan la idea de que los bacteriófagos pueden ser una herramienta valiosa para prevenir enfermedades bacterianas en la producción avícola, contribuyendo a la salud animal y a la seguridad alimentaria.

Asimismo, el empleo de bacteriófagos como método de prevención de enfermedades bacterianas en granjas avícolas ha mostrado resultados alentadores en investigaciones recientes. A través de análisis estadísticos, se evidenció que el total de aves infectadas que recibieron una mezcla de fagos y aquellas tratadas con el fago 3 presentaron cifras significativamente menores en comparación con el grupo control (32). No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los grupos que recibieron el fago 1 y el fago 2, lo que sugiere que algunos bacteriófagos puedan ser más eficaces que otros en la reducción de la carga bacteriana en las aves.

El análisis cuantitativo de la bacteriología mostró que las aves tratadas con la mezcla de fagos lograron disminuir el recuento de *Salmonella Enteritidis* en el intestino de 8,47 log₁₀ a 5,69 log₁₀ (11,32). De manera similar, otros grupos que recibieron los fagos 1 y 3 también presentaron reducciones significativas en los recuentos bacterianos, alcanzando 5,81 log₁₀ y 5,92 log₁₀ (11,32). Sin embargo, es relevante mencionar que ningún tratamiento logró reducciones significativas en los recuentos de *Salmonella* en los órganos, lo que indica la necesidad de continuar investigando la eficacia de los bacteriófagos en diferentes contextos.

En el grupo que recibió la mezcla de tres fagos, no se observaron alteraciones clínicas ni lesiones macroscópicas hasta el día 10 después de la infección, lo que respalda la seguridad de este tratamiento (11,33). Además, en el grupo control sano, que no recibió ni fagos ni cepa desafío, no se detectó la presencia de salmonella ni de los fagos, lo que elimina la posibilidad de contaminación entre los grupos experimentales. Estos hallazgos refuerzan la idea de que los bacteriófagos pueden ser una herramienta segura y efectiva para prevenir enfermedades bacterianas en la producción avícola, contribuyendo así a la salud y bienestar a las aves.

Tabla 5

Detección de *Salmonella Enteritidis* en pollos dosificados con una mezcla de bacteriófagos por vías de administración

Tratamiento	No. Aves positivas	No. Órganos positivos	No. Intestinos positivos
Control infección	22 (100)	17 (77,2)	22 (100)
Aerosol	16 (72,7)	13 (59,1)	16 (72,7)
Agua de bebida	20 (90,9)	9 (40,9)	20 (90,9)

Nota: Adaptado de Biocontrol de *Salmonella Enteritidis* en aves mediante el uso de bacteriófagos, por Albala Isabel (11)



En el grupo de control de infección mostrados en la tabla 5, se identificaron todas las aves como infectadas, independientemente del tipo de muestra analizada, con 17 de 22 muestras positivas en órganos y 22 de 22 en intestinos (11,34). En contraste, en el grupo que recibió el tratamiento con bacteriófagos por vía aerosol, 16 de 22 aves resultaron positivas, de las cuales 13 presentaron infección en órganos y 16 en intestinos (35). Por otro lado, en el grupo que recibió la mezcla de fagos a través del agua de bebida, se aisló *Salmonella* Enteritidis en 20 de 22 aves, con 9 de estas muestras provenientes de órganos y 20 de intestinos.

El análisis estadístico de los resultados de la bacteriología cualitativa mostró diferencias significativas en el total de aves infectadas entre los tres grupos, siendo más notoria en el grupo que recibió la mezcla de fagos por vía aerosol (32). Al examinar los resultados según el tipo de muestra, se encontró una diferencia significativa en los órganos, que correspondió únicamente al grupo que recibió los fagos a través del agua de bebida (11,35,36). Además, la detección de *Salmonella* Enteritidis en los intestinos también reveló diferencias significativas entre los grupos, destacando nuevamente el grupo tratado por aerosol.

El análisis cuantitativo de la bacteriología indicó que ambos métodos de tratamiento, aerosol y agua de bebida lograron reducir de manera significativa el recuento de *Salmonella* Enteritidis en el intestino. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en los recuentos de órganos en comparación con el grupo control de infección (37). Los recuentos promedio de *Salmonella* Enteritidis en el intestino fueron de 5,67 log₁₀ para el grupo control de infección, 4,04 log₁₀ para el grupo tratado por aerosol y 4,25 log₁₀ para el grupo tratado por aerosol y 4,25 log₁₀ para el grupo que recibió el tratamiento en el agua de bebida. En cuanto a los órganos, los recuentos promedios fueron de 4,68 log₁₀, 3,97 log₁₀, y 3,16 log₁₀ para los grupos de control de infección, aerosol y agua de bebida (11,38).

Los grupos de control que recibieron placebo (agua y aerosol sin bacteriófagos), así como los grupos control sano y de fagos, mostraron condiciones normales, sin alteraciones clínicas ni lesiones macroscópicas durante la necropsia, en estos grupos no se aisló la cepa desafío, lo que sugiere que no hubo contaminación entre los grupos experimentales.

CONCLUSIONES

Este artículo se ha enfocado en la evaluación del uso de bacteriófagos como una alternativa viable para el control de enfermedades bacterianas en granjas avícolas, a medida que la avicultura enfrenta nuevos retos debido a la resistencia bacteriana a los antibióticos, la búsqueda de métodos sostenibles y efectivos se

vuelve cada vez más urgente. A través de un análisis detallado de las metodologías empleadas las dosis efectivas, los momentos óptimos de administración y los resultados obtenidos, se ha buscado responder a la pregunta central sobre la efectividad de los bacteriófagos.

Los hallazgos sugieren que los bacteriófagos tienen un gran potencial para reducir la carga bacteriana en pollos, lo que podría traducirse en una mejora en su salud y bienestar. La especificidad de los bacteriófagos hacia las bacterias objetivo es un aspecto positivo, ya que minimiza el impacto sobre la microbiota intestinal de los pollos, un factor crucial para su salud general. Además, la capacidad de los bacteriófagos para replicarse en presencia de su hospedador bacteriano sugiere que podrían ofrecer un control más duradero de las infecciones, lo que es especialmente relevante en un entorno de producción avícola donde las condiciones pueden ser variables y desafiantes.

Sin embargo, es importante reconocer las limitaciones que se presentaron durante el análisis de este estudio. En primer lugar, la mayoría de los estudios revisados se realizaron en entornos controlados, lo que puede no reflejar la complejidad de las condiciones en las granjas avícolas comerciales, factores como el estrés de los pollos, la variabilidad de la alimentación, las fluctuaciones ambientales y la presencia de múltiples patógenos al mismo tiempo son comunes en la producción avícola industrial, y no siempre se consideraron en los experimentos, esta falta de representatividad puede influir en la aplicabilidad de los resultados obtenidos en condiciones reales de producción.

Adicionalmente, se observó una notable escasez de investigaciones a largo plazo que evalúen la efectividad y seguridad de los bacteriófagos en la práctica avícola cotidiana. La mayoría de la literatura analizada se centró en periodos cortos, lo que deja sin respuesta preguntas cruciales como la eficacia sostenida de los tratamientos con fagos el potencial desarrollo de resistencia bacteriana a largo plazo y los posibles efectos en la microbiota intestinal, de las aves tras un uso prolongado, estas limitaciones resaltan la necesidad de realizar más estudios que aborden estas cuestiones y evalúen la aplicabilidad de los bacteriófagos en condiciones reales de producción aviar.

Otro punto importante para considerar fue la falta de estudios que comparen el impacto real de las terapias fágicas con los métodos tradicionales de control de enfermedades. Aunque los resultados preliminares son alentadores, es esencial llevar a cabo investigaciones que evalúen la viabilidad de los bacteriófagos en condiciones reales y durante periodos prolongados. Esto incluye la necesidad de examinar los aspectos



regulatorios y de seguridad alimentaria asociados con el uso de bacteriófagos en la cadena de producción avícola, lo que facilitaría su eventual inclusión en la industria

Con este artículo se ha logrado poner una mayor importancia en establecer metodologías que permitan valorar de manera eficiente el uso de bacteriófagos en la mitigación de patógenos en granjas avícolas, cabe resaltar la importancia de tener en cuenta múltiples variables, como la etapa de desarrollo de las aves, las características ambientales de las instalaciones avícolas y las distintas fases del proceso productivo. La implementación de estas metodologías podría contribuir a una mejor comprensión en los programas de manejo de salud aviar y en las prácticas de producción sostenible.

En conclusión, el uso de bacteriófagos como estrategia de biocontrol en la avicultura presenta un gran potencial para mejorar la salud de las aves y reducir la dependencia de antibióticos. Sin embargo, abordar las limitaciones identificadas en este estudio y realizar investigaciones adicionales que evalúen la efectividad y seguridad de los bacteriófagos en condiciones reales de producción aviar. Solo a través de un enfoque riguroso y basado en evidencia se podrá determinar el papel que los bacteriófagos pueden desempeñar en la avicultura moderna para garantizar así la salud animal y la seguridad alimentaria a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mellata, M (2013). Human and avian extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: infections, zoonotic risks, and antibiotic resistance trends. *Foodborne Pathog Dis.* 10(11):916-32.
2. Prada., C, Holguín., A, González., A, Vives., M. (2015). Fagoterapia, alternativa para el control de las infecciones bacterianas. *Perspectivas en Colombia. Universitas Scientiarum.*;20(1):43-59.
3. Bacteriophage Therapy for Safeguarding Animal and Human Health: A Review [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://s.cialert.net/abstract/?doi=pjbs.2014.301.315>
4. Hajam IA, Kim JH, Lee JH.(2018). Incorporation of membrane-anchored flagellin into *Salmonella Gallinarum* bacterial ghosts induces early immune responses and protection against fowl typhoid in young layer chickens. *Veterinary Immunology and Immunopathology.*;199:61-9.
5. Tian, R., Xu, S., Li, P., Li, M., Liu, Y., Wang, K., Liu, G., Li, Y., Dai, L., & Zhang, W. (2023). Characterization of G-type *Clostridium perfringens* bacteriophages and their disinfection effect on chicken meat. *Anaerobe*, 81, 102736. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2023.102736>



6. Current and future interventions for improving poultry health and poultry food safety and security: A comprehensive review - Chowdhury - 2023 - Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety - Wiley Online Library [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://ift.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1541-4337.13121>
7. Bacteriophages as a potential substitute for antibiotics: A comprehensive review - Kushwaha - 2024 - Cell Biochemistry and Function - Wiley Online Library [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbf.4022>
8. Bacteriophage Therapy to Reduce Colonization of *Campylobacter jejuni* in Broiler Chickens before Slaughter [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/8/1428>
9. Evaluation of the efficiency of using *Salmonella* Kentucky and *Escherichia coli* O119 bacteriophages in the treatment and prevention of salmonellosis and colibacillosis in broiler chickens | Letters in Applied Microbiology | Oxford Academic [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://academic.oup.com/lambio/articleabstract/71/4/345/6698143?redirectedFrom=fulltext&login=false>
10. From farm management to bacteriophage therapy: strategies to reduce antibiotic use in animal agriculture Kahn. *Annals of the New York Academy of Sciences* - Wiley Online Library [Internet]. 2019 [citado 20 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nyas.14034>
11. Albala Moreno IM. Biocontrol de *Salmonella* Enteritidis en aves mediante el uso de bacteriófagos. 2007 [citado 24 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/130944>
12. Resistencia de los antibióticos β -lactámicos en países latinoamericanos - *Medwave* [Internet]. [citado 24 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.medwave.cl/puestadia/practica/7729.html>



13. Agunos A, Deckert A, Léger D, Gow S, Carson C. (2013-2017). Antimicrobials Used for the Therapy of Necrotic Enteritis and Coccidiosis in Broiler Chickens and Turkeys in Canada, Farm Surveillance. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967426/>
14. Tang F, Zhang P, Zhang Q, Xue F, Ren J, Sun J, et al. Isolation and characterization of a broad-spectrum phage of multiple drug resistant *Salmonella* and its therapeutic utility in mice. *Microbial Pathogenesis*. 1 de enero de 2019;126:193-8.
15. Kaikabo AA, AbdulKarim SM, Abas F. (2017). Evaluation of the efficacy of chitosan nanoparticles loaded Φ KAZ14 bacteriophage in the biological control of colibacillosis in chickens. *Poultry Science*;96(2):295-302. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032579119311095>
16. Bacteriophages Concept and Applications: A Review on Phage Therapy | Bentham Science [Internet]. [citado 24 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.eurekaselect.com/article/127407>
17. Radax, J. F. (2019). LA FARMACORRESISTENCIA MICROBIANA: UNA NUEVA PERSPECTIVA. *Odontología Activa Revista Científica*, 4(3), 27-34. <https://www.redalyc.org/pdf/579/57916078003.pdf>
18. (S/f). Redalyc.org. Recuperado el 17 de enero de 2025, de <https://www.redalyc.org/pdf/579/57916078003.pdf>
19. García y R. López, E. (s/f). *Los bacteriófagos y sus productos génicos como agentes antimicrobianos*. Seq.es. Recuperado el 17 de enero de 2025, de <http://www.seq.es/seq/0214-3429/15/4/306.pdf>
20. Jark, P., Huppes, R. R., Sierra, Ó., Maria, B. P., Raposo, T., Werner, J., dos Reis, C., Bueno, C. M., Laufer-Amorim, R., Tinucci-Costa, M., & Nardi, A. D. (2015). *Archivos de Medicina Veterinaria*. 47, 251–254. <https://www.redalyc.org/pdf/1730/173031823002.pdf>
21. Jorquera, D., Galarce, N., & Borie, C. (2015). El desafío de controlar las enfermedades transmitidas por alimentos: bacteriófagos como una nueva herramienta biotecnológica. *Revista chilena de infectología*, 32(6), 678-688.



22. Essential Topics for the Regulatory Consideration of Phages as Clinically Valuable Therapeutic Agents: A Perspective from Spain [Internet]. [citado 24 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/4/717>
23. Vázquez, R., Díez-Martínez, R., Domingo-Calap, P., García, P., Gutiérrez, D., Muniesa, M., Ruiz-Ruigómez, M., Sanjuán, R., Tomás, M., Tormo-Mas, M. Á., & García, P. (2022). Essential topics for the regulatory consideration of phages as clinically valuable therapeutic agents: A perspective from Spain. *Microorganisms*, 10(4), 717. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10040717>
24. Loganathan, A., Manohar, P., Eniyan, K. Kumar, V., Leptihn, S., Nachimuthu, R., (2021) La terapia con fagos como medicina revolucionaria contra las infecciones bacterianas grampositivas. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci* 10 , 49. <https://doi.org/10.1186/s43088-021-00141-8>
25. Au, A., Lee, H., Ye, T. Dave, U. Rahman, A. (2022) Bacteriófagos: lucha contra la resistencia antimicrobiana en bacterias transmitidas por alimentos que prevalecen en la agricultura. *Microorganismos*, 10 (1), 46; <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/1/46>
26. García, P., Tabla, R., Anany, H., Bastias, R., Brøndsted, L., Casado, S., Cifuentes, P., Deaton, J., Denes, T. G., Islam, M. A., Lavigne, R., Moreno-Switt, A. I., Nakayama, N., Muñoz Madero, C., Sulakvelidze, A., Svircev, A. M., Wagemans, J., Biosca, E. G., & Rivera, D. (2023). ECOPHAGE: Combating Antimicrobial Resistance Using Bacteriophages for Eco-Sustainable Agriculture and Food Systems. *Viruses*, 15(11), 2224. <https://doi.org/10.3390/v15112224>
27. Astudillo-Riera F, Astudillo-Vallejo K, Gómez-Asanza ML, Pacha-Aguilar LA, Vallecillo-Maza AJ, Rivera-Pirela SE. (2022) . Revista Científica Facultad de Ciencias Veterinarias. Revista Científica de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad del Zulia. 33(1):1-9.
28. Anaghez ZZ, Rasizadeh R, Aghbash PS, Feizi H, Khakvar R, Baghi HB. (2023). Bacteriophages Against Pathogenic Bacteria: In Medicine and Agriculture. *Current Bioactive Compounds*. 19(5):63-72.
29. Xu, H. M., Xu, W. M., & Zhang, L. (2022). Current Status of Phage Therapy against Infectious Diseases and Potential Application beyond Infectious Diseases. *International journal of clinical practice*, 2022, 4913146. <https://doi.org/10.1155/2022/4913146>



30. García, Marín, Soriano. (2015). Empleo de bacteriófagos frente a *Salmonella enteritidis* como herramienta de prevención. *Nutrición Hospitalaria*. 31

