



Bacteriófagos: aliados para combatir enfermedades bacterianas en acuicultura.

Un primer punto de partida en la acuicultura ecológica

Bacteriophages: allies to combat bacterial diseases in aquaculture.

A first starting point in organic aquaculture



Saucedo-Uriarte José Américo^{1*} , Honorio-Javes César Eduardo² , Vallenás-Sánchez Yhann Pool Angelo² ,
Acuña-Leiva Alex¹

Datos del Artículo

¹Instituto de Investigación en Ganadería y Biotecnología.
Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas
Campus Universitario: C. Higos Urco N° 342-350-356.
Chachapoyas 01001, Perú.
Tel: 041-477694 / DGAYRA: 041-478821
alex.acuna@untrm.edu.pe

²Universidad Privada Antenor Orrego
Trujillo: Av. América Sur 3145, urb. Monserrate Piura: Sector Norte, Parcela 03 (carretera a Los Ejidos)
Tel: (073) 607777 anexo 1000 – 1001
Código postal: 13007
Trujillo, La Libertad, Perú.
chonorioj1@upao.edu.pe
angelovsanchez@gmail.com

***Dirección de contacto:**
Instituto de Investigación en Ganadería y Biotecnología.
Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas
Campus Universitario: C. Higos Urco N° 342-350-356. Chachapoyas 01001, Perú.
Tel: 041-477694 / DGAYRA: 041-478821

José Américo Saucedo-Uriarte
E-mail address: sucedouriarte@gmail.com

Palabras clave:

Actividad acuícola, infección bacteriana, pérdidas económicas, bacteriófagos, biosanación, fago-resistencia, inocuidad ambiental, seguridad alimentaria.

J. Selva Andina Anim. Sci.
2020; 7(2):107-121.

ID del artículo: [072/JSAAS/2020](https://doi.org/10.2478/JSAAS/2020)

Historial del artículo.

Recibido abril 2020.
Devuelto junio 2020.
Aceptado agosto 2020.
Disponible en línea, octubre 2020.

Editado por:
**Selva Andina
Research Society**

Resumen

La acuicultura ha tenido un gran crecimiento debido a la mayor demanda de productos acuícolas, sin embargo, se ve amenazada por la presencia de bacterias resistentes a los antibióticos que generan gran mortalidad y pérdidas económicas. Una alternativa para combatir estos problemas es el uso de bacteriófagos. Los cuales son virus que infectan en el interior de una bacteria y la lisan. En este artículo se revisa el uso de bacteriófagos como alternativa al uso de antibióticos para combatir infecciones bacterianas en la acuicultura. Los bacteriófagos son aislados de mar, ríos, lagos, aguas residuales y muestras de tejido, asimismo estos virus presentan mejor desempeño al suministrarse en el agua respecto al alimento. La posibilidad de eliminar las infecciones provocadas por bacterias patógenas en sistemas acuícolas con cocteles de fagos está siendo un fenómeno notable, debido a que es rentable, ecológico, y seguro tanto para la acuicultura, el ser humano y animales. Sin embargo, existe poca regulación en cuanto a su uso y hay controversia en la fago resistencia. En ese sentido, antes de la aplicación de los fagos a nivel industrial, se necesitan más estudios que determinen ciertos estándares para lograr una mayor productividad, y beneficio económico, ofreciendo productos inocuos y ecológicos.

2020. Journal of the Selva Andina Animal Science®. Bolivia. Todos los derechos reservados.

Abstract

Aquaculture has had a great growth due to the greater demand for aquaculture products, however, it is threatened by the presence of bacteria resistant to antibiotics that generate high mortality and economic losses. An alternative to combat these problems is the use of bacteriophages. Which are viruses that infect inside a bacterium and lyse it. This article reviews the use of bacteriophages as an alternative to the use of antibiotics to combat bacterial infections in aquaculture. Bacteriophages are isolated from the sea, rivers, lakes, sewage, and tissue samples, and these viruses also perform better when supplied in water than in food. The possibility of eliminating the infections caused by pathogenic bacteria in aquaculture systems with phage cocktails is being a remarkable phenomenon because it is profitable, ecological, and safe for both aquaculture, humans, and animals. However, there is little regulation regarding its use and there is controversy in phage resistance. In this sense, before the application of phages at an industrial level, more studies are needed to determine certain standards to achieve greater productivity and economic benefit, offering safe and ecological products.



Keywords:

Aquaculture activity,
bacterial infection,
economic losses,
bacteriophages,
bio-healing,
phage-resistance,
environmental safety,
food safety.

2020. Journal of the Selva Andina Animal Science®. Bolivia. All rights reserved.

Introducción

En 1917 los fagos o bacteriófagos fueron descubiertos¹⁻³ y hace 91 años que fueron usados como agentes terapéuticos⁴, posterior a ello, se descubrió que su actividad tenían más efecto *in vitro* respecto a *in vivo*, frente a *Vibrio cholerae*⁵. Sin embargo, el estudio detallado de los bacteriófagos fue abandonado, al aparecer en los mercados antibióticos de amplio espectro que tenían un precio barato, no obstante, al descubrir que su uso prolongado genera la aparición de bacterias multirresistentes a los antibióticos y conlleva a grandes pérdidas económicas, nuevamente se regresó al empleo de bacteriófagos que provengan de origen natural^{6,7}.

La acuicultura es una de las industrias que está reconocida a nivel mundial, como una economía para mejorar el sector de países desfavorecidos⁸. Se ha visto crecimientos de producción promedio de 9.2% por año desde 1970 a nivel mundial⁹. En el 2015 se proyectó la producción pesquera mundial en 164 millones de toneladas para este 2020¹⁰, pero se espera superar dicha proyección debido a que en el 2018 la FAO reportó que 156 millones de toneladas fueron destinadas para el consumo humano¹¹.

La acuicultura, es el sector que en la actualidad tiene el mayor crecimiento en la industria alimentaria, sin embargo, la crianza intensiva se ve amenazada por la aparición de enfermedades de tipo bacteriano causadas por *Aeromonas*, *Pseudomonas*, *Vibrios* y *Flavobacterium*, que generan mortalidad y pérdidas económicas¹²⁻¹⁵. En 1997 se estimó una pérdida de 3 billones por año a nivel global y recientemente, se estima pérdidas económicas globa

les de 1.05 hasta 9.58 mil millones de dólares al año en la acuicultura^{16,17}. Por este motivo se utilizan antibióticos como tratamiento, no obstante, estudios revelan, que el uso excesivo e inadecuado de estos compuestos han originado resistencia bacteriana a los antibióticos, presencia de residuos de antibióticos en productos y sub productos acuícolas, sedimento, peces salvajes, en adición, las aguas residuales o descargas de centros de producción acuícola juegan un rol importante en la transferencia de genes de resistencia¹⁸⁻²¹.

Frente a esta situación, se han planteado distintas alternativas como probióticos²², prebióticos²³⁻²⁶, fitobióticos^{27,28} y bacteriófagos para combatir dichas enfermedades²⁹⁻³¹, adicionalmente, estos muestran sinergismo al usarse junto a los probióticos y mayor efectividad que estos, al reducir bacterias patógenas³²⁻³⁴. El uso de bacteriófagos para la prevención de infecciones bacterianas en la acuicultura podría ayudar en la sanidad acuícola y a brindar un producto inocuo al consumidor, sin miedo a consumir alimentos con residuos de antibióticos.

Por tal motivo, en esta revisión se postula el empleo de cocteles mixtos de fagos como alternativa al uso de antibióticos en la acuicultura.

Desarrollo

Definición, clasificación y mecanismo de acción de los bacteriófagos. Los bacteriófagos o fagos son virus altamente específicos que infectan, se replican en las células bacterianas sin invadir otras células y

pueden presentar diferentes ciclos de infección^{32,35,36}. Estos virus se encuentran en grandes cantidades en el ambiente y son los depredadores naturales de las bacterias³⁷. Asimismo, los fagos tienen diferentes ciclos infectivos dentro de la bacteria: infección lítica, lisogénica, pseudo-lisogénica y crónica^{38,39}. La infección lítica es la única que no permite la multiplicación bacteriana, mientras que los otros ciclos de infección la permiten, cuando estas se encuentran en baja densidad poblacional. Según el ciclo de infección, se pueden clasificar en fagos virulentos o líticos y fagos lisogénicos o templados. Además, los enfoques actuales de la fago-terapia en acuicultura se orientan al uso de fagos líticos, que pertenecen a los *Caudovirales* que incluyen a las familias *Myoviridae*, *Podoviridae*, y *Siphoviridae*⁴⁰.

La infección de los fagos inicia con el reconocimiento de receptores específicos en la membrana bacteriana y la consecuente adhesión del virus, luego, el fago introduce su genoma en la bacteria y

posteriormente se replica dentro de ella. Finalmente, liberan holinas y endolisinas (grupo diverso de pequeñas proteínas producidas por los bacteriófagos de ADNds) cuya función es formar poros en la membrana, desencadenar y controlar la degradación de la pared celular del huésped al final del ciclo lítico, causando lisis celular y liberación de nuevos fagos^{40,41}.

Fagos en acuicultura. Se ha justificado que los fagos pertenecientes a las familias *Myoviridae*, *Podoviridae* y *Siphoviridae* forman parte del microbioma intestinal de los peces, encontrándose en mayor cantidad los fagos templados que los líticos⁴². Los fagos utilizados en los diversos estudios fueron aislados del mar, ríos, lagos, aguas residuales y muestras de tejido (tabla 1 y 2), por lo que es razonable que los fagos aislados de medios líquidos tengan mejor desempeño suministrándolos en el agua que a través del alimento, la ventaja de usarlos en el agua es que controla las bacterias del ambiente (agua), de los animales en producción^{43,44}.

Tabla 1 Trabajos *in vitro* de fagos de bacterias que afectan a la acuicultura

Bacteria hospedera	Fagos	Familia de fago	Referencia
<i>Aeromonas salmonicida</i> AS01	PAS-1	<i>Myoviridae</i>	45
<i>Flavobacterium psychrophilum</i> 950106-1/1	FpV-1, FpV-2, FpV-3, FpV-4, FpV-9, FpV-13, FpV-15, FpV-17, FpV-19, FpV-21, FpV-22, 2L372X, 2L372D, 4L372D, 4L372XY, 4L372X.	<i>Podoviridae</i> <i>Myoviridae</i> <i>Siphoviridae</i>	46 47
<i>Aeromonas hydrophila</i> L372	2D05, 4D05.	<i>Myoviridae</i>	48
<i>Aeromonas rivipollensis</i> D05	13AhydR10PP, 14AhydR10PP, 85AhydR10PP, 50AhydR11PP, 60AhydR13PP, 25AhydR2PP.	<i>Myoviridae</i> <i>Podoviridae</i>	48
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	22PfluR64PP, 67PfluR64PP, 71PfluR64PP, 98PfluR60PP	<i>Podoviridae</i>	

Así mismo, el intervalo de tiempo entre la infección y el tratamiento, la dosis empleada y la vía de administración influyen en los resultados (tabla 2). Si bien se han empleado en el alimento, por vía intraperitoneal e inmersión, la literatura señala que los mejores efectos protectores se observa cuando se aplica en la vía intraperitoneal, sin embargo, la forma más prác-

tica en producción comercial es por inmersión o en el alimento⁴³, pero la primera forma de aplicación es la que permite obtener los mejores resultados (tabla 2). Sin embargo, los fagos no forman parte de la formulación de la dieta alimenticia por lo que no pasan el proceso de extrusión, sino que el alimento se sumerge en fagos³³.

Tabla 2 Efectos de la utilización de fagos en peces

Bacteria	Dosis bacteriana	Familia de fago	Fago	Dosis de fago	IT ¹	Vía	Animal	Efecto	Referencia
<i>Aeromonas hydrophila</i>	2.6x10 ⁶ UFC/animal	<i>Myoviridae</i>	pAh6-C	1.7x10 ⁷ UFP/ animal	24 horas	I.P. ²	Pez Dojo	Reducción de mortalidad de 39 % a 0%	43
						Alimento ³		Reducción de mortalidad de 38% a 11%	
<i>Aeromonas hydrophila</i>	3.7x10 ⁹ UFC/ml	<i>Podoviridae</i>	ΦZH1, ΦZH2	8.1x10 ⁹ UFP/ml	24 horas	I.P. ²	Tilapia del Nilo	Reducción de mortalidad de 68% a 18%	53
<i>Streptococcus parauberis</i>	No desafiado	<i>Siphoviridae</i>	Str-PAP-1	2x10 ⁵ UFP/g	No desafiado	Alimento ³	Habílut japonés	Reducción de mortalidad	54
<i>V. harveyi</i> MO10	1x10 ⁶ UFC/ml	<i>Siphoviridae</i>	vB_VhaS-tm	1x10 ² UFP/ml	4 horas	Inmersión	Abulón	Reducción de mortalidad de 100% a 30%	55
<i>Aeromonas hydrophila</i> N17	3.2x10 ⁶ UFC/animal	<i>Myoviridae</i>	Φ2, Φ5	3.2x10 ⁸ UFP/ animal	Inmediato	I.P. ²	Bagre	Reducción de mortalidad de 81% a 0%	50
		<i>Podoviridae</i>	Vpms1						
<i>V. parahaemolyticus</i> ATCC 17802	1x10 ⁶ UFC/ml	<i>Siphoviridae</i>	A3S	1x10 ⁷ UFP/ml	Inmediato	Inmersión	Nauplios de langostino	Reducción de mortalidad de 40% a 0%	56
		<i>Podoviridae</i>	Aie						
<i>V. harveyi</i> EC11		<i>Podoviridae</i>	F12					Reducción de mortalidad de 50% a 0%	
		<i>Leviviridae</i>	F8						
<i>Aeromonas hydrophila</i>	0.9x10 ⁸ UFC/animal	<i>Myoviridae</i>	50AhydR13PP, 60AhydR15PP.	1x10 ⁵ UFP/ml	24 horas	Inmersión	Anguila europea	Reducción de mortalidad de 60% a 20%	57
		<i>Podoviridae</i>	25AhydR2PP.						
<i>Pseudomonas fluorescens</i>		<i>Podoviridae</i>	22PfluR64PP, 67PfluR64PP, 71PfluR64PP, 98PfluR60PP.						

¹IT: intervalo de tiempo entre infección y tratamiento, ²I.P.: intraperitoneal, ³pellet impregnado con fagos

Por otro lado, se han estudiado fagos individuales, cocteles de fagos y cocteles mixtos de fagos. La diferencia entre fagos individuales y cocteles de fagos está en la variedad de virus, se considera como coctel a partir de dos fagos, independientemente de pertenecer o no a la misma familia. Así mismo, la diferencia entre cocteles y cocteles mixtos radica en la variedad de bacterias hospederas, donde se considera como coctel mixto a partir de dos géneros bacterianos.

Se tiene amplia información de trabajos en fagos individuales que en cocteles, aunque existen suficientes estudios en fagos de *Aeromonas*, *Pseudomonas* y *Vibrios* por lo que ya se cuenta con cocteles mixtos (tabla 1 y 2). La mejor manera de emplear fagos en centros de crianza comercial es por medio de cocteles mixtos de fagos líticos, debido a la alta especificidad de los fagos y la dificultad de conocer todas las cepas bacterianas presentes en un centro de producción, ya sea para utilizarlos como promotores del crecimiento o como tratamiento de enfermedades³³.

Finalmente, se necesitan trabajos orientados al empleo de cocteles mixtos de fagos líticos como promotores del crecimiento y los efectos sobre los parámetros productivos, digestibilidad de nutrientes y desarrollo de vellosidades intestinales. Adicionalmente, los fagos han confirmado sinergismo al emplearse junto a los probióticos y ser más efectivos que estos al reducir las bacterias patógenas en otras especies animales^{32,33}. Por ese motivo, debería realizarse una comparación y combinación de los fagos con otras alternativas, como probióticos, prebióticos, aceites esenciales y ácidos orgánicos como se realizaron en otras especies animales^{32,34}.

Fago-resistencia. Los bacteriófagos y las bacterias tienen una relación de depredador y presa desde que ambos existen, lo que conllevó a una coevolución, donde las bacterias han encontrado estrategias para

eludir a sus depredadores y los fagos formas de neutralizar dichas estrategias. Existe controversia sobre la fago-resistencia^{43,45,49-51} y se han estudiado sus diversos mecanismos como: producción de polisacáridos, modificación de fago receptores, pérdida de fago receptores, sistema CRISPR-Cas y apoptosis, los cuales tienen índole genética⁵².

Pese a estas estrategias bacterianas, la modificación y pérdida de fago receptores sirven para evitar la adhesión del fago, pero tiene un costo de oportunidad alto ya que reduce su multiplicación y los fagos pueden cambiar sus fibras de cola para encontrar los receptores recién alterados⁵⁸. En cuanto a la producción de polisacáridos, las bacterias los usan para evitar la adhesión de los fagos, sin embargo, estos pueden producir despolimerasas que los degradan^{59,60}.

El sistema CRISPR-Cas es uno de los más estudiados ya que forma parte del sistema inmune adaptativo de las bacterias y lo utilizan para degradar el ADN del fago, no obstante, algunos fagos pueden proteger su material genético con una cubierta proteica “tipo núcleo”⁶¹. Finalmente, para combatir la fago-resistencia se tienen los cocteles de fagos mixtos y quorum quenching^{56,62,63}.

Actualidad de los fagos en acuicultura. Las pérdidas económicas asociadas al tratamiento de infecciones bacterianas, ha hecho que los científicos busquen nuevas alternativas de tratamiento con estrategias sostenibles. Una de ellas es la terapia con cocteles de fagos, caracterizada por ser una alternativa ecológica que ayuda en la prevención y control de bacterias patógenas⁶⁴. Los cocteles de fagos proporcionan el medio para eludir la resistencia a la presencia de un solo fago y permiten el tratamiento de diversos patógenos a la vez^{65,66}. Por ejemplo, un estudio demostró que al usarse cocteles de dos y tres fagos es más eficiente que cuando se usa un solo fago, en el control de *Vibrio* en acuicultura⁶⁴. Al agregar 75

$\mu\text{g/mL}$ de Vplys60 (enzima endolisina codificada por fagos) inhibe en más del 90% la formación de biopelículas y reduce la población bacteriana, lo cual aumenta la tasa de supervivencia de *Artemia franciscana* y reduce la carga de *Vibrio*⁶⁷. En un estudio piloto, lograron determinar que el uso de coctel de fagos es una forma segura y viable de combatir infecciones de *Vibrio* (*Vibrio alginolyticus*, *V. cyclitrophicus* y *V. splendidus*) en pepino de mar (*Apostichopus japonicus*)⁶⁸. Los reportes científicos indican que el uso de fagos en acuicultura podría reducir los niveles de agentes patógenos y no causar daños nocivos en la estructura de la comunidad microbiana del tracto gastrointestinal del individuo e indirectamente mejorar la productividad.

Regulaciones en el uso de fagos en la acuicultura.

La terapia con fagos está siendo limitada por la falta de un marco regulador que sea específico y diseñado teniendo en cuenta la naturaleza de los bacteriófagos⁶⁹. A pesar de los atributos que se le considera a los bacteriófagos como antimicrobianos, presentan capacidad de autoreplicación y características como autorestricción y no son tóxicos^{70,71}. Esto da una visión general a que no se pueden clasificar ni regular como antibióticos. En ese sentido, el limitado conocimiento y la escasa regulación conllevó a clasificarlos como sustancias que obstaculizan los ensayos clínicos⁷². Frente a esta situación, en Europa, investigadores están motivados a reclamar la regulación adecuada que permitan la generación de tratamientos eficientes con el uso de fagos o bacteriófagos⁷³. Un reporte lo indica que, ningún producto que se base en fagos está aprobado para su uso en humanos, excepto en los países que conforman la Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas. Esto es en parte a la falta de un marco regulatorio y por la limitada existencia de datos sobre el uso a gran magnitud⁷². Sin embargo, su uso se está aprobando para su aplicación en la agricultura por la Adminis-

tración de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) y el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA por sus siglas en inglés).

Productos comerciales. Si bien es cierto el uso de fagos no está aprobado para su uso en humanos, existen productos destinados a la mejora de la inocuidad de los alimentos o su aplicación para la reducción de plagas en la agricultura. Por ejemplo el producto cuyo nombre comercial es Listex TM, compuesto principalmente por Antilisteria monocytogenes fago P100. Otro producto es el Biotector® creado por Cheil Jedang Corporation, Agriphage™ para biocontrol de plantas, EcoShield™ enfocado en *Escherichia coli*, están siendo comercializadas⁷⁴⁻⁷⁷.

Con respecto a la acuicultura, Aquaphage y Enviphage son proyectos financiados por la Unión Europea, con el fin de crear una red de investigadores para el desarrollo de la fagoterapia en la acuicultura y determinar los efectos ambientales causados por el uso industrial^{78,79}. Estos lograron comprobar la efectividad del bacteriófago Listex P100 en la reducción de *Listeria monocytogenes* de la superficie de filete de salmón y bagre fresco^{80,81}. En anguila europea (*Anguilla anguilla*) se logró la tolerancia del organismo al BAFADOR®, lo que estimuló los parámetros de inmunidad celular y humoral, y reduciendo la mortalidad pos experimento⁵⁷.

Ventajas y desventajas

Ventajas. Los bacteriófagos son eficaces y específicos debido a que actúan directamente en el agente patógeno y sin impactar negativamente en la salud de los peces (flora intestinal) ni de los seres humanos respecto a los antibióticos que destruyen toda la flora⁶⁵. Son considerados de origen natural y esto es traducido como un producto orgánico. Al auto replicarse son fáciles de aislarse y propagarse⁸². El uso es para combatir bacterias patógenas gram positivas

y gram negativas⁸³. La aplicación directa con el agua o por aerosol facilita su uso⁸⁴. La preparación de múltiples componentes de fagos conlleva a ser sinérgico en coctel. Su compatibilidad con el alimento facilita su uso. Los cocteles se pueden usar para terapia y biosanación. No se ha reportado efectos indeseables en el uso, lo que le convierte en productos viables y omnipotentes⁸⁵. Los cocteles en la actualidad son relativamente baratos^{10,86}.

Desventajas o inconvenientes del uso. El uso de los fagos en el tratamiento de infecciones bacterianas requiere una identificación exacta de la especie bacteriana a ser controlada, su aplicación de fagos necesita aprobaciones regulatorias. En esta estrategia, así como con los antibióticos en general, es el potencial de las bacterias pueden desarrollar resistencia a los medicamentos antibacterianos⁸⁷. Resistencia, incluso se está usando sin la previa consulta del consumidor con respecto a su aceptación. La manipulación genética para la incorporación de genes a la célula conlleva a una transferencia genética lo que podría generar patogenicidad y factores de virulencia^{10,88}. Respecto a este último los científicos sugieren elegir fagos sin la capacidad de transmisión genética o ser modificados para eliminar el proceso natural^{89,90}.

Discusión

La aplicación de fagoterapia viene siendo una de las mejores alternativas para el tratamiento de infecciones por bacterias patógenas. Es una alternativa viable que puede reemplazar, en un futuro no muy lejano, a los antibióticos usados actualmente en la acuicultura. Su uso viene desde hace un siglo, desde que se descubrió por primera vez¹ y en la actualidad su aplicación está ayudado a solapar los grandes problemas de salud en la acuicultura. Actualmente, los científicos están trabajando con Repeticiones

Palindrómicas Cortas Agrupadas Intercaladas Regularmente (CRISPR) basado en una serie de proteínas (Cas) con el fin de identificar la inmunidad adaptativa de los bacteriófagos. Ejemplo, en un estudio descubrieron un fago gigante de *Serratia* que logra evadir los sistemas CRISPR-Cas de tipo I, pero fue sensible a la inmunidad de tipo III⁵². Estas herramientas podrían ayudar en la identificación y creación de cocteles de fagos con fines de aplicabilidad en el tratamiento y control de infecciones bacterianas. En ese sentido, la terapia con fagos podría ser un método alternativo para reducir el uso exagerado de los antibióticos en la acuicultura. Al reducir las infecciones podría verse mejorada la producción por mejores conversiones de alimento y mayores ganancias de peso y obtener una mejor utilidad al finalizar el proceso.

Para obtener éxito y que la fagoterapia sea efectiva, se debe estandarizar y tener en cuenta ciertos factores como la rentabilidad pos aplicación, evaluar el impacto en el medio ambiente a corto, mediano y largo plazo, el método de uso o administración, la edad de los animales, la adecuada selección del patógeno a tratar y el nivel de afectación en el lote. La estandarización del uso debe ser evaluada por cada piso altitudinal que presentan las regiones del mundo y las especies existentes. Es por ello que, un monitoreo permite la identificación temprana de las enfermedades que puede ayudar contrarrestar los problemas más rápido y conlleva a tener una acuicultura más sostenible en el tiempo. En ese sentido, es importante tener un equilibrio de la producción y el mantenimiento de la salud integral de los sistemas acuícolas.

Por varias décadas, el ser humano ha usado a los antibióticos para proteger los sistemas acuícolas de muchas enfermedades, pero el uso excesivo de estos ha permitido que las bacterias creen resistencia a dichos fármacos. Al darse el uso excesivo de anti-

bióticos en la acuicultura, puede inducir una tolerancia en los animales a estos medicamentos, pudiendo llegar a afectar la salud de los seres vivos, y ante ellos se considera contaminantes emergentes que son amenazas para los ecosistemas^{91,92}. Ante ello, es fundamental reducir el uso de antibióticos y aplicar otros métodos que sean más viables en el aspecto social, ambiental y económico. La fagoterapia juega un rol importante como una de las mejores alternativas, ya que no existen aún problemas regulatorios en su uso en la acuicultura. La posibilidad de combatir a las bacterias patógenas de los sistemas acuícolas con cocteles de fagos está siendo un fenómeno notable, debido a que es rentable, ecológico, seguro para la acuicultura y para el ser humano y animales que se benefician de ella. Aunque se ha reportado un cierto grado de fagoresistencia^{93,94}, y que los fagos lisogénicos pueden portar genes de resistencia a antibióticos capaces de conferir resistencia a una cepa bacteriana⁹⁵, estos efectos negativos pueden ser insignificantes respecto a la resistencia desarrollada al aplicar antibióticos siempre y cuando se identifique los mecanismos detrás de la propagación de dichos genes de resistencia a los antibióticos e identifique los nuevos genes antes de que se convierta en problemas de salud pública. Por lo que, estudios sobre los posibles impactos en el medio ambiente como la transferencia de material genético a través de la transducción y la interrupción del microbioma deben ser considerados.

Aunque la experiencia a largo plazo en terapias ambientales con fagos es escasa, la mayoría de investigaciones publicadas no logran resaltar riesgo alguno que se asocie con la interrupción de la comunidad microbiana medida por fagos. Posiblemente se deba a su especificidad del huésped. A pesar de su aparente inocuidad, es necesario evaluar el efecto de cada bacteriófago comercial en la comunidad microbiana tratada antes de usarse a nivel

industrial. Esto permitirá identificar la eficacia y la seguridad productiva, social y ambiental.

Conclusiones

Las enfermedades bacterianas producen mortalidad y pérdidas económicas en acuicultura, pero los fagos líticos son una alternativa para combatir la resistencia antimicrobiana. Son una alternativa a los antibióticos como promotores del crecimiento ya que no afectan a los microorganismos benéficos ni al animal, y posiblemente no generan residuos tóxicos.

El tratamiento con cocteles de fagos es considerado actualmente una alternativa viable frente a los antibióticos para el tratamiento de infecciones bacterianas en la acuicultura. El uso de bacteriófagos en la acuicultura no afecta la salud intestinal de los peces y posiblemente la de los consumidores. Sin embargo, cabe la posibilidad de que en un futuro se dé la fagoresistencia, para ello antes de la aplicación de bacteriófagos a escala industrial se debe analizar con el fin de identificar su eficacia y seguridad bajo un marco regulatorio.

El actual contexto científico, social y económico esta direccionado al uso de bacteriófagos en la actividad acuícola, pero constantemente se debe actualizar las bibliotecas de fagos utilizados debido a que los patógenos están en constante evolución y estos pueden variar entre países y zonas ecológicas y zonas latitudinales. En ese sentido, se necesita más estudios para señalar estrictamente la inocuidad ambiental y la seguridad alimentaria de productos tratados con fagos para los humanos y así poder identificar el fago ideal para casos concretos en la acuicultura.

Fuente de financiamiento

Los autores declaran que no recibieron ningún financiamiento específico para este artículo.

Conflictos de intereses

La investigación presente no tiene conflictos de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen infinitamente a la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo y al Instituto de Investigación en Ganadería y Biotecnología de la Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas por el apoyo brindado para la realización de este trabajo.

Aspectos éticos

Los autores declaran que la escritura del artículo se desarrolló utilizando cuidadosamente el aporte intelectual de estudios previos en la literatura y reconociéndolos mediante el respectivo citado de autores y las fuentes.

Literatura citada

1. Twort FW. An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. *Lancet* 1915;186 (4814):1241-3. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)20383-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)20383-3)
2. D'Herelle F. On an invisible microbe antagonistic to dysentery bacilli. *C R Acad Sci Paris* 1917;165:373-5. DOI: <https://doi.org/10.4161/bact.1.1.14941>
3. Wittebole X, De Roock S, Opal SM. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. *Virulence* 2014;5 (1):226-35. DOI: <https://doi.org/10.4161/viru.25991>
4. D'Herelle F. Studies upon Asiatic cholera. *Yale J Biol Med* 1929;1(4):195-219.
5. Adams MH. Bacteriophages [Internet]. CABI International. New York (& London), Interscience Publishers: Angew Chem; 1951 [citado 26 de junio de 2020]. 19602204111. Recuperado a partir de: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19602204111>
6. Ronda C, Vázquez M, López R. Los bacteriófagos como herramienta para combatir infecciones en Acuicultura. *AquaTIC* 2016;18:3-10.
7. Flores Kossack C, Montero R, Köllner B, Maisey K. Chilean aquaculture and the new challenges: Pathogens, immune response, vaccination and fish diversification. *Fish Shellfish Immunol* 2020;98: 52-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.12.093>
8. Arunkumar M, LewisOscar F, Thajuddin N, Pugazhendhi A, Nithya C. In vitro and in vivo biofilm forming *Vibrio* sp: A significant threat in aquaculture. *Process Biochem* 2020;94:213-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2020.04.029>
9. Kapetsky JM. Freshwater Fisheries From a Global Perspective 2001. Report produced under contract to the Information Program of the World Resources Institute, Washington DC; 2001.
10. Rao BM, Lalitha KV. Bacteriophages for aquaculture: are they beneficial or inimical. *Aquaculture* 2015;437:146-54. DOI <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2014.11.039>
11. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. El estado mundial de la pesca y la acuicultura 2020. Versión resumida. La sostenibilidad en acción. Roma. 2020. DOI: <https://doi.org/10.4060/ca9231es>

12. Romalde JL. Héroes y villanos: bacterias asociadas al cultivo de moluscos. *AquaTIC* 2012;37:45-59.
13. Nicholson P, Mon-on N, Jaemwimol P, Tattiyapong P, Surachetpong W. Coinfection of tilapia lake virus and *Aeromonas hydrophila* synergistically increased mortality and worsened the disease severity in tilapia (*Oreochromis* spp.). *Aquaculture* 2019;520:734746. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.734746>
14. Shameena SS, Kumar K, Kumar S, Kumar S, Rathore G. Virulence characteristics of *Aeromonas veronii* biovars isolated from infected freshwater goldfish (*Carassius auratus*). *Aquaculture* 2020;518:734819. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.734819>
15. Myszka K, Olejnik A, Majcher M, Sobieszkańska N, Grygier A, Powierska Czarny J, et al. Green pepper essential oil as a bio-preservative agent for fish-based products: Antimicrobial and antivirulence activities against *Pseudomonas aeruginosa* KM01. *LWT* 2019;108:6-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.03.047>
16. Subasinghe AP, Bondad Reontase MG, McGladdery SE. Aquaculture development, health and wealth. In: Subasinghe RP, Bueno P, Philips MJ, Hough C, McGladdery SE, Arthur JR, editors. *Aquaculture in the third millennium technical proceedings of the conference on aquaculture in the third millennium*. Bangkok, Thailand: NACA, Bangkok and FAO; 2001. p. 167-91.
17. Shinn AJ, Pratoomyot J, Bron J, Paladini G, Brooker E, Brooker A. Economic impacts of aquatic parasites on global finfish production. *Global Aquaculture Advocate*. 2015. p. 58-61.
18. Marti E, Variatza E, Balcazar JL. The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistance. *Trends Microbiol* 2014;22(1):36-41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.11.001>
19. Wang H, Ren L, Yu X, Hu J, Chen Y, He G, et al. Antibiotic residues in meat, milk and aquatic products in Shanghai and human exposure assessment. *Food Control* 2017;80:217-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2017.04.034>
20. Wu J, Mao C, Deng Y, Guo Z, Liu G, Xu, L, et al. Diversity and abundance of antibiotic resistance of bacteria during the seedling period in marine fish cage-culture areas of Hainan, China. *Mar Pollut Bull* 2019;141:343-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2019.02.069>
21. Sicuro B, Pastorino P, Barbero R, Barisone S, Dellerba D, Menconi V, et al. Prevalence and antibiotic sensitivity of bacteria isolated from imported ornamental fish in Italy: A translocation of resistant strains?. *Prev Vet Med* 2020;175:104880. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.104880>
22. Munir MB, Hashim R, Nor S, Marsh TL. Effect of dietary prebiotics and probiotics on snakehead (*Channa striata*) health: Haematology and disease resistance parameters against *Aeromonas hydrophila*. *Fish Shellfish Immun* 2018;75:99-108. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.02.005>
23. Bai F, Han Y, Chen J, Zhang XH. Disruption of quorum sensing in *Vibrio harveyi* by the AiiA protein of *Bacillus thuringiensis*. *Aquaculture* 2008;274(1):36-40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2007.11.024>
24. Dong Y, Yang Y, Liu J, Awan F, Lu C, Liu Y. Inhibition of *Aeromonas hydrophila*-induced intestinal inflammation and mucosal barrier function damage in crucian carp by oral administration of *Lactococcus lactis*. *Fish Shellfish Immunol* 2018;83:359-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.09.041>

25. Jiang Y, Zhou S, Chu W. The effects of dietary *Bacillus cereus* QSI-1 on skin mucus proteins profile and immune response in Crucian Carp (*Carassius auratus gibelio*). Fish Shellfish Immunol 2019;89:319-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.04.014>
26. Reina JC, Torres M, Llamas I. *Stenotrophomonas maltophilia* AHL-Degrading strains isolated from marine invertebrate microbiota attenuate the virulence of *Pectobacterium carotovorum* and *Vibrio coralliilyticus*. Mar Biotechnol 2019;21(2):276-90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10126-019-09879-w>
27. Zahran E, Abd El-Gawad EA, Risha E. Dietary *Withania somnifera* root confers protective and immunotherapeutic effects against *Aeromonas hydrophila* infection in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). Fish Shellfish Immunol 2018;80:641-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.06.009>
28. Doğan S, Gökalsın B, Şenkardeş İ, Doğan A, Sesal NC. Anti-quorum sensing and anti-biofilm activities of *Hypericum perforatum* extracts against *Pseudomonas aeruginosa*. J Ethnopharmacol 2019;235:293-300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.02.020>
29. Paquet VE, Vincent AT, Moineau S, Charette SJ. Beyond the A-layer: adsorption of lipopolysaccharides and characterization of bacteriophage-insensitive mutants of *Aeromonas salmonicida* subsp. *salmonicida*. Mol Microbiol 2019;112(2):667-77. DOI: <https://doi.org/10.1111/mmi.14308>
30. Zamani I, Bouzari M, Emtiazi G, Ghasemi SM, Chang HI. Molecular investigation of two novel bacteriophages of a facultative methylotroph, *Raoultella ornithinolytica*: first report of *Raoultella* phages. Arch Virol 2019;164(8):2015-22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04282-1>
31. Zhou S, Yu Z, Chu W. Effect of quorum-quenching bacterium *Bacillus* sp. QSI-1 on protein profiles and extracellular enzymatic activities of *Aeromonas hydrophila* YJ-1. BMC Microbiology 2019;19(1):135. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1515-6>
32. Gebru E, Lee JS, Son JC, Yang SY, Shin SA, Kim B, et al. Effect of probiotic-, bacteriophage-, or organic acid-supplemented feeds or fermented soybean meal on the growth performance, acute-phase response, and bacterial shedding of grower pigs challenged with *Salmonella enterica* serotype Typhimurium. J Anim Sci 2010;88(12):3880-6. DOI: <https://doi.org/10.2527/jas.2010-2939>
33. Kim KN, Ingale SL, Kim JM, Lee SH, Lee JH, Kwon II, et al. Bacteriophage and probiotics both enhance the performance of growing pigs but bacteriophages are more effective. Anim Feed Sci Tech 2014;196:88-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2014.06.012>
34. Kim JS, Hosseindoust A, Lee SH, Choi YH, Kim MJ, Lee JH, et al. Bacteriophage cocktail and multi-strain probiotics in the feed for weanling pigs: effects on intestine morphology and targeted intestinal coliforms and *Clostridium*. Animal 2016;11(1):45-53. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1751731116001166>
35. Janczuk Richter M, Marinović I, Niedziółka Jönsson J, Szot Karpińska K. Recent applications of bacteriophage-based electrodes: A mini-review. Electrochem Commun 2019;99:11-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2018.12.011>
36. Leitner L, Kessler TM, Klumpp J. Bacteriophages: a panacea in neuro-urology?. Eur Urol Focus

- 2020;6(3):518-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.10.018>
37. Breitbart M, Rohwer F. Here a virus, there a virus, everywhere the same virus?. Trends Microbiol 2005;13(6):278-84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2005.04.003>
38. Weinbauer M. Ecology of prokaryotic viruses. FEMS Microbiol Rev 2004;28(2):127-81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.femsre.2003.08.001>
39. Salmond GP, Fineran PC. A century of the phage: past, present and future. Nat Rev Microbiol 2015;13(12):777-86. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3564>
40. Culot A, Grosset N, Gautier M. Overcoming the challenges of phage therapy for industrial aquaculture: A review. Aquaculture, 2019;513:734423. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.734423>
41. Santos SB, Costa AR, Carvalho C, Nóbrega FL, Azeredo J. Exploiting bacteriophage proteomes: The hidden biotechnological potential. Trends Biotechnol 2018;36(9):966-84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.04.006>
42. Bettarel Y, Combe M, Adingra A, Ndiaye A, Bouvier T, Panfili J, et al. Hordes of phages in the gut of the tilapia *Sarotherodon melanotheron*. Sci Rep 2018;8(1):11311. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29643-9>
43. Jun JW, Kim JH, Shin SP, Han JE, Chai JY, Park SC. Protective effects of the *Aeromonas* phages pAh1-C and pAh6-C against mass mortality of the cyprinid loach (*Misgurnus anguillicaudatus*) caused by *Aeromonas hydrophila*. Aquaculture 2013;416-417:289-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2013.09.045>
44. Ly-Chatain MH. The factors affecting effectiveness of treatment in phages therapy. Front Microbiol 2014;5:51-8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00051>
45. Kim JH, Son JS, Choi YJ, Choresca CH, Shin SP, Han JE, et al. Isolation and characterization of a lytic *Myoviridae* bacteriophage PAS-1 with broad infectivity in *Aeromonas salmonicida*. Curr Microbiol 2012;64(5):418-26. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00284-012-0091-x>
46. Christiansen RH, Madsen L, Dalsgaard I, Castillo D, Kalatzis P, Middelboe M. Effect of bacteriophages on the growth of *Flavobacterium psychrophilum* and development of phage-resistant strains. Microb Ecol 2016;71(4):845-59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00248-016-0737-5>
47. Bai M, Cheng YH, Sun XQ, Wang ZY, Wang YX, Cui XL, et al. Nine novel phages from a plateau Lake in Southwest China: insights into *Aeromonas* phage diversity. Viruses 2019;11(7):615. DOI: <https://doi.org/10.3390/v11070615>
48. Kazimierzczak J, Wójcik EA, Witaszewska J, Guziński A, Górecka E, Stańczyk M, et al. Complete genome sequences of *Aeromonas* and *Pseudomonas* phages as a supportive tool for development of antibacterial treatment in aquaculture. Virol J 2019;16:4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-018-1113-5>
49. Sørensen MCH, Gencay YE, Birk T, Baldvinsson SB, Jäckel C, Hammerl JA, et al. Primary isolation strain determines both phage type and receptors recognised by *Campylobacter jejuni* bacteriophages. PLoS One 2015;10(1):e0116287. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116287>
50. Le TS, Nguyen TH, Vo HP, Doan VC, Nguyen HL, Tran MT, et al. Protective effects of bacteriophages against *Aeromonas hydrophila* causing motile *Aeromonas* septicemia (MAS) in striped Catfish. Antibiotics 2018;7(1):16. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics7010016>
51. Richards PJ, Connerton PL, Connerton IF. Phage biocontrol of *Campylobacter jejuni* in chickens

- does not produce collateral effects on the gut microbiota. *Front Microbiol* 2019;10:476. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00476>
52. Brockhurst M, Koskella B, Zhang QG. Bacteriophage antagonistic coevolution and the implications for phage therapy. In: Harper D, Abedon S, Burrowes B, McConville M, editors. *Bacteriophages*. Cham: Springer; 2017. p. 1-21. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-40598-8_7-1
53. El-Araby DA, El-Didamony G, Megahed M. New approach to use phage therapy against *Aeromonas hydrophila* induced motile *Aeromonas* septicemia in Nile tilapia. *J Marine Sci Res Dev* 2016;6:194. DOI: <https://doi.org/10.4172/2155-9910.1000194>
54. Kwon AS, Kang BJ, Jun SY, Yoon SJ, Lee JH, Kang SH. Evaluating the effectiveness of *Streptococcus parauberis* bacteriophage Str-PAP-1 as an environmentally friendly alternative to antibiotics for aquaculture. *Aquaculture* 2017;468(Pt 1):464-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2016.11.013>
55. Wang Y, Barton M, Elliott L, Li X, Abraham S, O'Dea M, et al. Bacteriophage therapy for the control of *Vibrio harveyi* in greenlip abalone (*Haliotis laevis*). *Aquaculture* 2017;473:251-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2017.01.003>
56. Quiroz Guzmán E, Peña Rodríguez A, Vázquez Juárez R, Barajas Sandoval DR, Balcázar JL, Martínez Díaz SF. Bacteriophage cocktails as an environmentally-friendly approach to prevent *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio harveyi* infections in brine shrimp (*Artemia franciscana*) production. *Aquaculture* 2018;492:273-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2018.04.025>
57. Schulz P, Robak S, Dastych J, Krzysztof Siwicki A. Influence of bacteriophages cocktail on European eel (*Anguilla anguilla*) immunity and survival after experimental challenge. *Fish Shellfish Immun* 2018;84:28-37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.09.056>
58. Munsch Alatosava P, Alatosava T. The extra-cellular phage-host interactions involved in the bacteriophage LL-H infection of *Lactobacillus delbrueckii* ssp. lactis ATCC 15808. *Front Microbiol* 2013;4:408. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00408>
59. Yan J, Mao J, Xie J. Bacteriophage polysaccharide depolymerases and biomedical applications. *BioDrugs* 2014;28(3):265-74. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40259-013-0081-y>
60. Wang C, Li P, Niu W, Yuan X, Liu H, Huang Y, et al. Protective and therapeutic application of the depolymerase derived from a novel KN1 genotype of *Klebsiella pneumoniae* bacteriophage in mice. *Res Microbiol* 2019;170(3):156-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2019.01.003>
61. Malone LM, Warring SL, Jackson SA, Warnecke C, Gardner PP, Gumy LF, et al. A jumbo phage that forms a nucleus-like structure evades CRISPR–Cas DNA targeting but is vulnerable to type III RNA-based immunity. *Nat Microbiol* 2019;5(1):48-55. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0612-5>
62. Fischer S, Kittler S, Klein G, Glünder G. Impact of a single phage and a phage cocktail application in broilers on reduction of *Campylobacter jejuni* and development of resistance. *PLoS ONE* 2013;8(10):e78543. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078543>
63. Mion S, Rémy B, Plener L, Brégeon F, Chabrière E, Daudé D. Quorum quenching lactonase strengthens bacteriophage and antibiotic arsenal against *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Front Microbiol* 2019;10:2049. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02049>

64. Mateus L, Costa L, Silva YJ, Pereira C, Cunha A, Almeida A. Efficiency of phage cocktails in the inactivation of *Vibrio* in aquaculture. *Aquaculture* 2014;424:167-73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2014.01.001>
65. Chan BK, Abedon ST, Loc-Carrillo C. Phage cocktails and the future of phage therapy. *Future Microbiol* 2013;8(6):769-83. DOI: <https://doi.org/10.2217/fmb.13.47>
66. Cairns BJ, Timms AR, Jansen VA, Connerton IF, Payne RJ. Quantitative models of in vitro bacteriophage–host dynamics and their application to phage therapy. *PLoS Pathog* 2009;5(1):e1000253. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000253>
67. Srinivasan R, Chaitanyakumar A, Subramanian P, Mageswari A, Gomathi A, Aswini V, et al. Recombinant engineered phage-derived enzymatic in *Pichia pastoris* X-33 as whole cell biocatalyst for effective biocontrol of *Vibrio parahaemolyticus* in aquaculture. *Int J Biol Macromol* 2020;154:1576-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.042>
68. Li Z, Ren H, Li Q, Murtaza B, Li X, Zhang J et al. Exploring the effects of phage cocktails in preventing *Vibrio* infections in juvenile sea cucumber (*Apostichopus japonicus*) farming. *Aquaculture* 2020;515:734599. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.734599>
69. Plaza N, Castillo D, Pérez Reytor D, Higuera G, García K, Bastías R. Bacteriophages in the control of pathogenic vibrios. *Electron J Biotechnol* 2018;31:24-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejbt.2017.10.012>
70. Weber Dabrowska B, Dabrowski M, Slopek S. Studies on bacteriophage penetration in patients subjected to phage therapy. *Arch Immunol Ther Ex* 1987;35(5):563-8.
71. Bruttin A, Brüßow H. Human volunteers receiving *Escherichia coli* phage T4 orally: a safety test of phage therapy. *Antimicrob Agents and Chemother* 2005;49(7):2874-8. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.49.7.2874-2878.2005>
72. Cooper CJ, Khan Mirzaei M, Nilsson AS. Adapting drug approval pathways for bacteriophage-based therapeutics. *Front Microbiol* 2016;7:1209. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01209>
73. Verbeken G, Pirnay JP, Lavigne R, Jennes S, De Vos D, Casteels M, et al. Call for a dedicated European legal framework for bacteriophage therapy. *Arch Immunol Ther Ex* 2014;62(2):117-29. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00005-014-0269-y>
74. Food & Drug Administration [Internet]. GRAS Notice 218; 2006 [citado 26 de junio de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/fdas-approach-gras-provision-history-processes>
75. United States Department of Agriculture Food Safety [Internet]. Washington DG: FSIS Directive 7120; 2011 [citado 26 de junio de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.fsis.usda.gov/wps/wcm/connect/bab10e09-aefa-483b-8be8-809a1f051d4c/7120.1.pdf?MOD=AJPERES>
76. Intralytix I [Internet]. Intralytix, Inc; 2018 [citado 26 de junio de 2020]. Recuperado a partir de: <http://www.intralytix.com/>
77. Changing the way the world treats bacterial disease [Internet]. Agriculture; 2020 [citado 26 de junio de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.omnilytics.com/agriculture/>
78. Aquaphage [Internet]. Aquaphage. 2018 [citado 26 de junio de 2020]. Recuperado a partir de: <http://aquaphage.weebly.com/>
79. Evaluar el uso de fagos en la ecología bacteriana ambiental [Internet]. Enviphage 20182020 [citado 26 de junio de 2020]. Recuperado a partir de <http://www.enviphage.eu/en/divulgation/impacts/>

80. Soni KA, Nannapaneni R. Bacteriophage significantly reduces *Listeria monocytogenes* on raw salmon fillet tissue. *J Food Prot* 2010a;73(1):32-8. DOI: <https://doi.org/10.4315/0362-028X-73.1.32>
81. Soni KA, Nannapaneni R, Hagens S. Reduction of *Listeria monocytogenes* on the surface of fresh channel catfish fillets by bacteriophage Listex P100. *Foodborne Pathog Dis* 2010b;7(4):427-34. DOI: <https://doi.org/10.1089=fpd.2009.0432>
82. Weld RJ, Butts C, Heinemann JA. Models of phage growth and their applicability to phage therapy. *J Theor Biol* 2004;227(1):1-11. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-5193\(03\)00262-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5193(03)00262-5)
83. Nakai T, Park SC. Bacteriophage therapy of infectious diseases in aquaculture. *Res Microbiol* 2002;153(1):13-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0923-2508\(01\)01280-3](https://doi.org/10.1016/S0923-2508(01)01280-3)
84. Barrow PA, Soothill JS. Bacteriophage therapy and prophylaxis: rediscovery and renewed assessment of potential. *Trends Microbiol* 1997;5(7):268-71. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(97\)01054-8](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(97)01054-8)
85. Morrison S, Rainnie DJ. Bacteriophage therapy: an alternative to antibiotic therapy in aquaculture? *Can Tech Rep Fish Aquat Sci* 2004;2532, 23.
86. Alisky J, Iczkowski K, Rapoport A, Troitsky N. Bacteriophages show promise as antimicrobial agents. *J Infect* 1998;36(1):5-15. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(98\)92874-2](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(98)92874-2)
87. Sandeep K. Bacteriophage precision drug against bacterial infections. *Curr Sci [Internet]*. 2006 [citado 5 de julio de 2020];90(5):631-3. Recuperado a partir de: <https://www.jstor.org/stable/24089106>
88. Reina J, Reina N. Fagoterapia ¿una alternativa a la antibioticoterapia?. *Rev Esp Quimioter* 2018;31(2):101-4.
89. Abedon ST, Garcia P, Mullany P, Aminov R. Phage therapy: past, present and future. *Front Microbiol* 2017;8:981. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00981>
90. Reindel R, Fiore CR. Phage therapy: considerations and challenges for development. *Clinical Infectious Diseases* 2017;64(11):1589-90. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cix188>
91. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Responsible use of antibiotics in aquaculture. Rome, Italy;2005.
92. Dada AC, Ahmad A, Usup G, Heng LY. Speciation and antimicrobial resistance of Enterococci isolated from recreational beaches in Malaysia. *Env Mon Ass* 2013;185(2):1583-99. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10661-012-2653-6>
93. Santander J, Robeson J. Phage-resistance of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis and pathogenesis in *Caenorhabditis elegans* is mediated by the lipopolysaccharide. *Electron J Biotechnol* 2007;10(4):627-32. DOI: <https://doi.org/10.2225/vol10-issue4-fulltext-14>
94. Capparelli R, Nocerino N, Lanzetta R, Silipo A, Amoresano A, Giangrande C, et al. Bacteriophage-resistant *Staphylococcus aureus* mutant confers broad immunity against staphylococcal infection in mice. *PLoS One* 2010;5(7):e11720. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011720>
95. Colomer-Lluch M, Jofre J, Muniesa, M. Antibiotic resistance genes in the bacteriophage DNA fraction of environmental samples. *PLoS One* 2011;6(3):e17549. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017549>

Nota del Editor:

Journal of the Selva Andina Animal Science (JSAAS) se mantiene neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales publicados en mapas y afiliaciones institucionales.