



El uso de los bacteriófagos en la seguridad alimentaria y el control de patógenos. Revisión



Juan Martín Talavera-González ^{a*}

Martín Talavera-Rojas ^b

Vicente Vega-Sánchez ^c

Jorge Antonio Varela-Guerrero ^b

^a Tecnológico Nacional de México/Tecnológico de Estudios Superiores de San Felipe del Progreso*. Estado de México, México.

^b Universidad Autónoma del Estado de México. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Estado de México, México

^c Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Instituto de Ciencias Agropecuarias. Hidalgo, México.

Autor de correspondencia: juanmartin.tg@sfelipeprogreso.tecnm.mx

Resumen:

El aumento de la población humana será directamente proporcional a la demanda de alimentos que deberán cumplir con exigencias globales, lo que implica la urgencia de asegurar la calidad alimentaria, manteniendo sus atributos y valores nutricionales sin contribuir al aumento de resistencia bacteriana. En años recientes, los bacteriófagos han ganado relevancia por su alta especificidad y su consideración como respetuosos con el medio ambiente para el control biológico de patógenos en los alimentos. Múltiple evidencia científica ha revelado una gran efectividad de los bacteriófagos disminuyendo significativamente el recuento bacteriano de patógenos asociados a la industria alimentaria. Además, en años recientes, diversas compañías internacionales han comenzado a producir y comercializar productos basados en fagos para ser aplicados en productos alimenticios. Esta

revisión resalta las recientes investigaciones sobre el uso de los bacteriófagos en carne cruda o cocida de diferentes animales, alimentos listos para comer, en superficies empleadas para la manipulación de alimentos y en materiales de embalaje para combatir los patógenos transmitidos por los alimentos que se reportan con mayor frecuencia en brotes, incluyendo *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Campylobacter* y *Listeria monocytogenes*. Además, se mencionan los productos fágicos que son comercializados por varias compañías para su uso en la descontaminación de alimentos.

Palabras clave: Bacteriófagos, Descontaminación, Patógenos, Seguridad alimentaria.

Recibido: 28/06/2024

Aceptado: 25/02/2025

Introducción

La ingesta de alimentos y agua contaminada con microorganismos patógenos puede dar origen a más de 200 enfermedades infecciosas, considerándose una de las mayores causas de hospitalizaciones y muertes a nivel mundial⁽¹⁾. *Salmonella* spp, *Campylobacter* spp, *E. coli*, *L. monocytogenes* y *Yersinia* spp son los principales patógenos bacterianos reportados en casos infecciosos por el consumo de alimentos. Dada su ubicuidad, resistencia a los antibióticos, formación de biofilm, capacidad de crecimiento ante ambientes hostiles, factores de virulencia y patogenicidad, estos patógenos son de gran interés para el sector de la salud pública⁽²⁾. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), anualmente 600 millones de personas experimentan un episodio infeccioso relacionado con alimentos contaminados, resultando en más de 420,000 muertes⁽³⁾. En este contexto, es fundamental prevenir, detectar y controlar la contaminación alimentaria para garantizar la seguridad de los alimentos destinados al consumo humano⁽²⁾.

Actualmente, existen diversos métodos de desinfección de alimentos; sin embargo, no todos son aplicables a todos los productos. Por ejemplo, el tratamiento térmico puede eliminar la microflora de los alimentos⁽⁴⁾, la pasteurización no se recomienda para productos frescos y carne, ya que puede afectar las propiedades organolépticas y el contenido nutricional de los productos. La radiación ionizante puede alterar la apariencia de los alimentos y así disminuir la aceptación de los consumidores⁽⁵⁾, y los desinfectantes químicos están relacionados con problemas de salud como cáncer, asma y daños neurológicos⁽⁶⁾. Por lo tanto, es fundamental identificar y desarrollar alternativas efectivas para el control de enfermedades transmitidas por alimentos, que sean respetuosas con el medio ambiente y que brinden seguridad al consumidor. Una opción sólida es el biocontrol con bacteriófagos⁽²⁾.

Los bacteriófagos (fagos) son virus que infectan exclusivamente a bacterias, siendo específicos hacia ciertas especies o incluso cepas⁽⁷⁾. Su especificidad es una de sus características más atractivas, ya que ofrecen una oportunidad única para eliminar bacterias específicas del alimento sin alterar su microflora natural y propiedades organolépticas, favoreciéndolos sobre los antibióticos y agentes químicos^(8,9). En años recientes, los fagos han ganado aceptación como una tecnología natural y verde, ya que muchos productos fágicos comercializados no contienen aditivos y cuentan con certificaciones internacionales⁽⁵⁾, cumpliendo con las exigencias del consumidor de alimentos libres de conservantes químicos, mínimamente procesados y producidos de forma natural⁽³⁾.

Buscar soluciones novedosas que garanticen la seguridad alimentaria manteniendo altos estándares de producción de alimentos es clave para un desarrollo social, económico y de salud. En esta revisión, se resumen y discuten hallazgos recientes que exponen el potencial de los bacteriófagos para ser usados como biocontrol en la reducción de patógenos en productos alimenticios de origen animal, garantizando la seguridad de los consumidores.

Bacteriófagos

Los bacteriófagos son las entidades biológicas más abundantes del planeta, con un número estimado de 10^{31} partículas⁽¹⁰⁾. Estos se encuentran en todos los ecosistemas donde las bacterias están presentes. Desempeñan un papel crucial en el equilibrio microbiológico, ya que se estima que eliminan la mitad de la población bacteriana mundial cada 48 h⁽¹⁰⁾. Además, en humanos y animales, reducen significativamente la colonización bacteriana, actuando como un componente adicional de la inmunidad innata⁽¹¹⁾ y juegan un papel importante en la microbiota intestinal⁽¹⁰⁾.

El término “bacteriófago” proviene de los vocablos griegos: “bacteria” y “fagos”, que significa “devorador de bacterias”. Fue introducida por primera vez a la comunidad científica en 1917 por Félix d’Herelle, quien comenzó a administrarlos terapéuticamente para diversas infecciones bacterianas⁽¹²⁾. Sin embargo, en años anteriores, diversos estudios ya sugerían una acción fágica; por ejemplo, en 1847, Ernest H. Hankin reportó una actividad antibacteriana inusual en los ríos Yamuna y Ganges, proponiendo su ingesta para disminuir el *Vibrio Cholerae*, causante de la epidemia de cólera. De igual manera, en 1915 Frederick W. Twort observó una actividad lítica en un cultivo puro de *Micrococcus*, planteando la hipótesis de un virus ultramicroscópico; lamentablemente, debido a conflictos sociales y económicos, no pudo confirmar ni refutar su hipótesis⁽⁸⁾.

Según el ciclo de infección, se distinguen dos tipos de fagos. Los bacteriófagos atemperados, que llevan a cabo un ciclo lisogénico, representan un riesgo para la inocuidad debido a su capacidad de transferir horizontalmente genes de resistencia y factores de virulencia. Por otro

lado, los bacteriófagos líticos (también llamados virulentos) son los idóneos para el biocontrol de patógenos relacionados a los alimentos debido a su ciclo de infección. Tras insertar su material genético y tomar control de la maquinaria de replicación bacteriana, se forman nuevos viriones que son liberados al ambiente mediante la lisis⁽¹³⁾.

Los fagos tienen un alto grado de selectividad para infectar y eliminar a bacterias específicas, siendo inofensivos para humanos y animales, lo que los convierte en una alternativa atractiva al uso de antibióticos⁽³⁾.

La tendencia hacia el consumo de alimentos libres de productos químicos, seguros y aceptables ha ido en aumento durante las dos últimas décadas, acelerándose notablemente debido a la pandemia COVID-19^(14,15). Por ello, diversas preparaciones fágicas compuestas por uno o varios fagos (coctel) han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus singlas en inglés) y el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA, por sus siglas en inglés), ganando importancia por su enfoque ecológico y considerándolos amigables con el medio ambiente. Así mismo por su potencial para ser utilizados en diferentes etapas de la producción alimentaria como en limpieza de instalaciones, desinfección de equipos industriales, conservadores, y biocontrol en alimentos crudos y cocidos sin afectar sus propiedades sensoriales y valores nutricionales^(2,4).

Patógenos transmitidos por alimentos

Salmonella

Salmonella es un patógeno Gram-negativo zoonótico perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae*. Los pollos son los hospederos más comunes de este patógeno, seguido por ganado bovino, pavos, cerdos, patos y gansos⁽¹³⁾. Este microorganismo es responsable de enfermedades diarreicas en humanos, que se manifiestan con síntomas como dolor abdominal y de cabeza, calambres, náuseas, vómito, diarrea, fiebre y deshidratación. En casos graves, puede llevar a la muerte⁽⁴⁾.

La transmisión de *Salmonella* ocurre principalmente después de consumir agua y alimentos de origen animal y vegetal que han sido contaminados. Por ejemplo, en 2023, un estudio reportó una prevalencia de ~50% de *Salmonella* spp en salchichas de cerdo y filetes de pechuga de pollo y pavo, ~25% en huevos de pollo y mariscos y ~10% en carne de res. A nivel mundial, *Salmonella* es la tercera causa más común de muerte humana entre las enfermedades diarreicas⁽¹⁾. Según estimaciones globales, *Salmonella* no tifoidea representa 93.8 millones de infecciones entéricas y 155,000 muertes humanas al año⁽¹³⁾. Los serovares *Salmonella* Enteritidis y *Salmonella* Typhimurium son particularmente relevantes en la salud pública, ya que son los más prevalentes en alimentos que causan brotes en humanos⁽⁸⁾.

La eficacia de los bacteriófagos en la lucha contra *Salmonella* spp en alimentos destinados al consumo humano ha sido corroborada en múltiples investigaciones (Cuadro 1). Un estudio reciente destacó la efectividad del coctel fágico PhageGuard S[®] en la eliminación de *Salmonella* Enteritidis en muestras de carne cruda de pollo adquiridas en tiendas locales. En el transcurso del experimento, las muestras fueron contaminadas de manera artificial con 10^4 UFC/cm² y, tras 30 min, se trataron con $1-2 \times 10^7$ UFP/cm² del coctel. El recuento bacteriano disminuyó significativamente hasta 1.5 unidades logarítmicas en las primeras 24 h; no se observó una reducción adicional posteriormente, lo que sugiere que el tiempo de acción de los fagos es corto⁽¹⁶⁾. De manera similar, otro estudio que evaluó este mismo producto fágico en combinación con luz ultravioleta determinó que, a una concentración final de 10^9 UFP/ml y después de 1.5 h de su aplicación a carne molida de res inoculada artificialmente con 3.5 log₁₀ UFC/g de *Salmonella* spp, disminuyó aproximadamente 2 unidades logarítmicas en comparación con el grupo testigo⁽¹⁷⁾.

Así mismo, se contaminaron deliberadamente muestras de carnes frías de pavo, salchichas y mariscos con una concentración de 1×10^3 de *S. Typhimurium* y se expusieron a 3×10^8 UFP/g del fago FO1-E2. Tras seis días de almacenamiento a 8 °C, no se registró conteo bacteriano viable, lo que demuestra la eficacia de los fagos como herramienta de biocontrol en alimentos listos para consumir⁽¹⁸⁾.

En otra investigación, se encontró que la aplicación de un coctel fágico (compuesto por 5 fagos) con una concentración de 9 log₁₀ UFP/g, redujo significativamente, en comparación con el grupo testigo con 5.9 y 3.1 UFC/g, el recuento de *S. Enteritidis* en muestras de salmón crudo en 3.2 y 2.8 unidades logarítmicas (UFC/g) después de un almacenamiento a 18 y 4 °C, respectivamente, durante 10 días. Además, bajo condiciones similares de almacenamiento, en muestras de salmón ahumado se registró una reducción de 1.9 y 1.2 unidades logarítmicas (UFC/g) en comparación con el grupo testigo que fue de 6.9 y 2.2 UFC/g, respectivamente. Esto evidencia la eficacia de dicho coctel para disminuir la contaminación por *Salmonella* en productos alimenticios de origen acuático⁽¹⁹⁾.

De igual manera, tras 24 h de la administración del fago ambiental SJ2 a una concentración de 10^8 UFP/ml, se detectó una reducción significativa de 1.65 y 3.14 log₁₀ UFC/ml de *S. Typhimurium* en muestras de carne molida de cerdo y huevo líquido, respectivamente, almacenadas a temperatura ambiente e inoculadas artificialmente con 10^7 UFC⁽²⁰⁾.

Por otro lado, una investigación evaluó la eficacia de un coctel de tres fagos (aislados del medio ambiente) para la eliminación de biofilm formado por una mezcla de *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis* en superficies de acero inoxidable. El título fágico de 7-8 log₁₀ UFP/cm² disminuyó significativamente ~5.5 unidades logarítmicas de conteo bacteriano en comparación con el testigo (~9 log₁₀ UFC/cm²), sugiriendo que los fagos pueden ser

utilizados para desinfectar el equipo relacionado con el proceso de alimentos y así disminuir el riesgo de una contaminación cruzada⁽²¹⁾.

De igual manera, se ha demostrado que los fagos son una excelente opción para la preservación de alimentos. En un experimento reciente, se añadió un coctel de seis fagos (10^9 UFP/ml) a una almohadilla absorbente utilizada en bandejas de carne refrigerada. El coctel permaneció viable durante 48 h a una temperatura de 10-15 °C. Este tratamiento resultó en una reducción significativa de *Salmonella enterica* serovar Typhimurium de 4.3 log UFC/ml, mientras que el grupo control presentó 9.8 UFC/ml⁽²²⁾. Múltiple evidencia sugiere que los bacteriófagos son una herramienta eficaz para prolongar la vida útil de los alimentos refrigerados listos para consumir⁽²³⁾.

Listeria monocytogenes

Es un patógeno Gram-positivo, anaerobio y zoonótico, cuyos principales reservorios son los animales de rebaño. Este patógeno también puede encontrarse en el suelo y en agua contaminada por desechos orgánicos, donde tiene la capacidad de sobrevivir por más de 290 días⁽³⁶⁾.

La listeriosis, enfermedad causada por este patógeno, representa un serio problema de salud pública. Se caracteriza por su alta tasa de mortalidad, que oscila entre 25 y 30 %⁽⁴⁾, siendo las mujeres embarazadas, recién nacidos, personas inmunodeprimidas y ancianos los más vulnerables⁽¹⁾. La principal vía de transmisión a los humanos es a través del consumo de alimentos contaminados con la bacteria, como la leche y quesos no pasteurizados, carne poco cocida, productos listos para consumir como salchichas y paté, y frutas y verduras mal lavadas. Sin embargo, diversos estudios han reportado una contaminación cruzada en productos y utensilios⁽¹⁰⁾.

La infección se manifiesta con fiebre, dolor muscular y trastornos gastrointestinales (diarrea y vómito), que puede progresar a encefalitis, meningitis, pérdida de equilibrio y convulsiones. En mujeres embarazadas, puede provocar muerte fetal^(4,8,9).

Este patógeno tiene la capacidad de sobrevivir y multiplicarse a temperaturas de refrigeración (2-8 °C) por largos periodos de tiempo, lo que favorece su proliferación durante el transporte y almacenamiento de alimentos⁽⁹⁾. Además, puede resistir en condiciones similares a las de la preparación de alimentos, como altos niveles de sal, un pH inferior a 6 y ausencia de oxígeno⁽⁸⁾. Por ello, es de suma importancia diagnosticar y erradicar esta bacteria para asegurar la seguridad alimentaria, especialmente en alimentos listos para consumir.

Diversas investigaciones actuales confirman la alta eficacia de los bacteriófagos contra *L. monocytogenes* presente en alimentos listos para su consumo, en carne cruda y cocida, y en las superficies utilizadas en la preparación de alimentos (Cuadro 2).

En 2017, una investigación destacó la eficacia de Listex™ P100 (1.5×10^7 UFP/ml), un coctel compuesto por 6 fagos específicos, avalado por la FDA y con opiniones favorables de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por sus siglas en inglés). Este compuesto, aplicado en rebanadas de jamón (30 g, aproximadamente) listas para su consumo, logró reducir a niveles indetectables $2.83 \log$ UFC/ml de *L. monocytogenes* serotipo 1/2a, inoculada experimentalmente. Tras 72 h de almacenamiento a temperatura de refrigeración (6 a 8 °C), el producto fágico mostró resultados superiores en comparación con la nisina y lactato de sodio, los cuales registraron una reducción de 1.67 y $1.13 \log_{10}$ UFC/g, respectivamente⁽³⁷⁾.

En otro estudio, Listex™ P100, con un título fágico de 2.5×10^9 UFP/g, logró reducir aproximadamente 2 unidades logarítmicas del conteo bacteriano en quesos artesanales (Minas Frescal y Coalho) contaminados artificialmente con 10^5 UFC/g de una mezcla de *L. monocytogenes* serotipo 1/2a y ScottA, en comparación con el grupo testigo ($\sim 6 \log_{10}$ UFP/g). Los quesos se almacenaron durante 30 min a 10 °C⁽³⁸⁾. Además, en combinación con la enterocina AS-48 ($0.37 \mu\text{g}/\text{cm}^2$), Listex™ P100 registró mejores resultados en comparación con la administración individual, ya que mantuvo a niveles indetectables el conteo bacteriano de un coctel de cinco cepas de *L. monocytogenes* (10^3 UFC/cm²) que fue inoculado *in vitro* en filetes de merluza, salmón crudo y ahumado, almacenados a 4 °C. El efecto antibacteriano perduró de 7 a 15 h⁽³⁹⁾.

Diversos estudios han confirmado la efectividad de Listex™ P100 para el control de biofilms formados por *L. monocytogenes* en instalaciones de producción de alimentos. La aplicación del producto fágico en superficies de acero inoxidable ha logrado una reducción significativa en el conteo bacteriano, disminuyéndolo hasta en 5 unidades logarítmicas en comparación con el testigo⁽⁴⁰⁾, e incluso eliminándolo por completo⁽⁴¹⁾. Esto lo convierte en una opción adecuada para disminuir el riesgo de una contaminación cruzada.

De igual manera, la vida útil del producto Listex™ P100 (2×10^7 UFP/g) se mantuvo durante 10 días a 4 y 10 °C, reduciendo hasta ~ 2 unidades logarítmicas un conteo de $\sim 4.3 \log_{10}$ UFC/g en una mezcla de los serotipos 1/2a y 4b de *L. monocytogenes* que fue inoculada artificialmente en filetes crudos de bagre⁽⁴²⁾. Además, 10^8 UFP/g del mismo producto fágico disminuyó de $1.8\text{-}3.5 \log_{10}$ UFC/g la mezcla de los serotipos 1/2a y 4b de *L. monocytogenes*, con una carga inicial de $2\text{-}4 \log$ UFC/g, en filetes de salmón crudo almacenados durante 2 h a 4 y 22 °C⁽⁴³⁾. En una opinión científica emitida por la Comisión Europea, se comunicó que, según la dosis empleada de Listex™ P100 en alimentos listos para su consumo, se reflejará la magnitud de la reducción logarítmica de *L. monocytogenes*. Se estima que un título fágico

de 10^9 UFP/cm² reduce 2.52, 1.74 y 3.42 log₁₀ UFC en pescado, carne y productos lácteos listos para consumir, respectivamente⁽⁴⁴⁾.

Se monitoreó el crecimiento de las cepas 1/2a y ScottA de *L. monocytogenes* cuando se desafió con el fago A511 (3×10^8 UFP/g) en muestras de alimentos listos para consumir altamente sensibles a la contaminación. En muestras de “hotdogs”, el fago neutralizó el crecimiento de la cepa 1/2a y redujo 2.9 unidades logarítmicas la cepa ScottA de *L. monocytogenes*, con respecto al grupo testigo de 10^4 UFC/g. En muestras de leche y queso mozzarella eliminó ambas cepas. En salmón ahumado no se registró una reducción significativa de la cepa 1/2a; sin embargo, con respecto al grupo testigo ($\sim 10^4$ UFC/g), se redujo 2.2 unidades logarítmicas de la cepa ScottA. En muestras de mariscos, con un grupo control de $\sim 10^5$ UFC/g del serotipo 1/2a y $\sim 10^6$ UFC/g del serotipo ScottA de *L. monocytogenes*, se registró una reducción de 1.5 y 2.5 unidades logarítmicas, respectivamente⁽⁴⁵⁾.

El uso de los bacteriófagos es una estrategia antibacteriana innovadora para reducir la carga bacteriana en superficies de carne. Por ejemplo, el producto fágico comercial ListShield™ fue aplicado para descontaminar superficies de muestras de carne cruda que fueron inoculadas artificialmente con *L. monocytogenes* y almacenadas durante 15 días a 4 °C. Tras el tratamiento, los valores de pH y color de la carne no se vieron afectados y el conteo bacteriano se redujo significativamente 2.3 unidades logarítmicas en comparación con el grupo testigo ($5.7 \log_{10}$ UFC/g)⁽⁴⁶⁾. Este mismo agente fágico con un título de 10^7 UFP/cm² logró erradicar la biopelícula formada sobre la superficie de acero inoxidable contaminada por $\sim 10^6$ UFC de *L. monocytogenes*. Además, a una dosis de contaminación alta (10^5 UFC/ml) redujó 3.5 unidades logarítmicas y a una dosis baja (10^3 UFC/ml) logró una eliminación completa del patógeno en superficies de jamón curado almacenado a 4 °C durante 14 días⁽⁴¹⁾.

Además, se demostró que un coctel fágico (10^9 UFP/ml) inmovilizado sobre una membrana de celulosa fue capaz de reducir la carga bacteriana de la cepa C391 de *L. monocytogenes* (10^3 UFC/ml) a niveles indetectables en muestras de pechuga de pavo asadas y conservadas a 4 °C. La eficacia del tratamiento se mantuvo hasta 6 días en muestras bajo condiciones aeróbicas, un día en muestras envasadas en atmósfera modificada y 3 días en aquellas envasadas al vacío⁽⁴⁷⁾.

Escherichia coli

Es un bacilo Gram-negativo y anaerobio facultativo. Aunque la mayoría de las cepas de esta especie de enterobacteria son obicuas y comensales en sus hospederos, desempeñando funciones mutualistas benéficas, se han identificado una gran variedad de cepas patógenas

que pueden causar enfermedades gastrointestinales severas⁽⁹⁾. Estas cepas patógenas se pueden clasificar en dos patotipos según sus factores de virulencia: *E. coli* patogénica entérica (IPEC), que incluye *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), *E. coli* enteropatógena (EPEC), *E. coli* productora de toxina shiga (STEC) y *E. coli* enterohemorrágica (EHEC); y el segundo grupo es *E. coli* patogénica extraintestinal (ExPEC)⁽¹³⁾. Las cepas de STEC son las que se asocian con mayor frecuencia a brotes por intoxicación alimentaria, destacando los serotipos O104:H4, O157, O103, O26 y O111; y en menor medida las cepas de EPEC y ETEC⁽⁵⁶⁾.

Este patógeno puede encontrarse en ambientes contaminados como agua y suelo, así como en humanos y animales. Su transmisión al ser humano generalmente se debe al consumo de alimentos contaminados o poco cocinados, como productos cárnicos (pollo, res), lácteos, jugos, agua, frutas y verduras. Además, se ha destacado una contaminación cruzada debido a una manipulación inadecuada de los alimentos⁽⁵⁷⁾. No se requiere una alta dosis infectiva (10^3 - 10^6) para que los hospederos comiencen a manifestar síntomas de infección, como diarrea acuosa, vómito, fiebre, dolor abdominal, náuseas, y en casos más extremos, sepsis, síndrome urémico hemolítico, colitis hemorrágica y meningitis^(8,57). Aunque la infección por *E. coli* puede ocurrir a cualquier edad, las personas inmunocomprometidas, los niños menores de 5 años y los ancianos son los más vulnerables a un desenlace fatal⁽⁸⁾.

Diversas investigaciones han demostrado la efectividad de los bacteriófagos como herramientas de biocontrol usados en alimentos (Cuadro 3). En 2012, se evaluó la eficacia de EcoShiel PX™, un producto comercial compuesto por 3 fagos, aprobado por la FDA y ampliamente utilizado para combatir una amplia gama de cepas STEC. Durante la experimentación, muestras de carne molida de res fueron contaminadas artificialmente con 2×10^3 UFC/g de *E. coli* O157:H7, luego tratadas (vía spray) con 3×10^6 UFP/g del coctel fágico y almacenadas a 4 °C. A los 5 min, el conteo bacteriano se redujo en 94 % con respecto al testigo ($\sim 4.5 \times 10^3$ UFC/g); este mismo nivel de reducción se mantuvo durante 7 días; sin embargo, no mostró eficacia en una recontaminación⁽⁵⁸⁾.

Otro estudio que reafirma la eficacia de EcoShiel PX™ fue realizado en 2020 cuando la aspersión de 10^7 UFP/g del coctel, redujo en 67 % el conteo bacteriano en muestras de carne asada, 49 % en carne molida de res, 80 % en pechuga de pollo cruda, 69 % en pollo cocido, 80 % en salmón crudo y 97 % en queso tipo Cheddar. Las muestras fueron inoculadas experimentalmente con 3 log UFC/g de O157:H7⁽⁵⁹⁾.

Un grupo de investigadores administró una MOI de 100 del fago DW-EC (aislado del Dawet, un alimento tradicional indonesio) para tratar muestras de carne de pollo y pescado que fueron adquiridas en supermercados y posteriormente contaminadas artificialmente con 10^6 UFC/ml. Después de 6 días de almacenamiento a 4 °C, se observó una reducción del conteo

bacteriano de aproximadamente 87 % en ambas muestras, en comparación con el grupo testigo de 3.5 log UFC/ml⁽⁶⁰⁾.

Por otro lado, los fagos han mostrado una eficacia significativa contra *E. coli* en etapas críticas del procesamiento de alimentos. En una investigación reciente, se utilizó una solución del fago T4 con un título de 10⁹ UFP/ml, inmovilizada en un film de policaprolactona modificado químicamente, que redujo el conteo bacteriano en 2.4 unidades logarítmicas en comparación con el film sin tratamiento (~7 log UFC/g). Esto se observó en muestras de carne de res cruda inoculadas experimentalmente con 10⁷ UFC/ml *E. coli* O157:H7, después de 120 h de desafío a temperatura ambiente. Estos resultados demuestran el potencial de los fagos para mejorar la seguridad alimentaria durante el embalaje de alimentos⁽⁶¹⁾. De igual manera, un inóculo de 10⁴ UFC de una mezcla de 6 cepas de *E. coli* O157:H7 (2 de éstas responsables de brotes alimentarios) que fue agregado a superficies de acero inoxidable y cerámica, se mantuvo a niveles indetectables después de 1 hora a 23 °C post-tratamiento con 10⁶ UFP del coctel fágico BEC8, demostrando su eficacia a una temperatura superior a la ambiental en materiales típicamente utilizados en el procesamiento de alimentos⁽⁶²⁾.

Campylobacter jejuni

Es una bacteria Gram-negativa de la familia Campilobacteraceae⁽¹³⁾ que puede encontrarse en diversas aves como pollos, pavos, y silvestres, así como en mascotas y roedores⁽⁸⁾. Es el patógeno zoonótico transmitido por alimentos más frecuente en todo el mundo⁽⁷³⁾, siendo *C. jejuni* causante del ~89 % de infecciones, seguido por *C. coli* (~10 %), *C. fetus*, *C. upsaliensis* y *C. lari* (~1 %)⁽²⁾. El consumo de tan solo ~400-500 células del patógeno puede causar enteritis en humanos⁽⁷⁴⁾, que se manifiesta con síntomas como dolor abdominal, de cabeza y muscular, diarrea acuosa sanguinolenta, náuseas y fiebre, entre siete y diez días después de su consumo^(8,9). En casos graves, puede llevar a complicaciones como artritis reactiva, enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome Guillain-Barré (42 % de casos de este síndrome son asociados a infección por *C. jejuni*) siendo los niños, ancianos y personas inmunodeprimidas los más susceptibles⁽⁷⁵⁾.

La Organización Mundial de la Salud ha destacado a *Campylobacter* como un patógeno prioritario en la lista global de atención debido a su impacto global, con una prevalencia de 20 a 80 % en diversos países de Europa, América y Asia⁽⁷⁵⁾. En 2010, se registraron 95 millones de casos de campilobacteriosis en todo el mundo, resultando en aproximadamente 21,000 muertes⁽⁹⁾. Además, la EFSA informa que desde 2005, sigue siendo el patógeno bacteriano más prevalente en infecciones gastrointestinales humanas en la Unión Europea, con un promedio de 200,000 casos anuales y una pérdida económica de 2,400 millones de euros^(73,75).

Las fuentes de infección incluyen malas prácticas de higiene, consumo de agua contaminada y leche no pasteurizada⁽¹³⁾. Sin embargo, la principal fuente de transmisión es la manipulación inadecuada y el consumo de carne de pollo cruda o poco cocida⁽²⁾. A pesar de la limitada cantidad de informes y preparaciones comerciales de fagos para el control biológico de *Campylobacter* en alimentos, en 2023, una revisión destaca algunas investigaciones que demuestran su eficacia para garantizar una seguridad alimentaria⁽²⁾.

La aplicación de fagos específicos para reducir la contaminación de alimentos por *Campylobacter* spp se ha centrado principalmente en pollos de engorde. Por ejemplo, un estudio mostró que el tratamiento con 10^7 UFP del fago ϕ redujo el recuento bacteriano de *C. jejuni* en aproximadamente 2 unidades logarítmicas, en comparación con el grupo testigo de $4.1 \log_{10}$ UFC/ml, durante 5 días consecutivos en muestras de piel de pollo almacenadas a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ⁽⁷⁶⁾. De igual manera, muestras de este tipo que fueron contaminadas experimentalmente con 10^4 UFC/cm² de *C. jejuni* y almacenadas a temperaturas de refrigeración, registraron una reducción bacteriana de aproximadamente 2 unidades logarítmicas cuando fueron tratadas con un título de 10^7 UFP/ml de una solución fágica compuesta por dos fagos⁽²⁹⁾; y una reducción de $0.73 \log_{10}$ cuando se administró un título fágico de 10^6 UFP/ml de un solo fago y las muestras se mantuvieron bajo condiciones anaeróbicas⁽⁷⁷⁾.

Además, la eficacia de fagos para combatir la contaminación por *C. jejuni* en carne de cordero y res ha mostrado resultados prometedores. En 2020, un grupo de investigadores evaluó el uso de 10^6 UFP/ml del fago CJ01 rociado en piezas de carne de cordero y pollo (de 20 g cada una) que habían sido contaminadas artificialmente con 10^4 UFC/ml de una cepa multirresistente de *C. jejuni* y almacenadas a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de 48 h, ambas muestras mostraron una disminución en el recuento bacteriano de $\sim 1.7 \log_{10}$ UFC/g en comparación con el grupo testigo, que tenía un recuento de aproximadamente $4 \log_{10}$ UFC/g⁽⁷⁸⁾. Esto refuerza la evidencia del uso de los fagos como agentes de biocontrol. Así mismo, en muestras de carne de res cruda y cocida inoculadas experimentalmente con 10^4 UFC/ml de *C. jejuni* y tratadas con una MOI de 10000 del fago Cj6, el recuento bacteriano disminuyó hasta niveles indetectables cuando se almacenaron por 8 días a una temperatura de $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ⁽²⁷⁾.

Productos fágicos comercializados

La producción y venta de productos fágicos representa un progreso significativo en microbiología, biotecnología y salud⁽⁷⁹⁾. Los productos en el mercado se basan en un solo fago o múltiples fagos (cocteles); además, deben ser efectivos contra el mayor número de cepas bacterianas y estar estrictamente caracterizados para asegurar su propiedad lítica exclusiva, eliminando la posibilidad de transferir toxinas, genes de resistencia a los antibióticos y factores de virulencia⁽⁸⁰⁾. Desde la aprobación de ListShield™, el primer

producto fágico aprobado como GRAS (generalmente reconocidos como seguros) en 2006⁽¹⁾, múltiples preparaciones fágicas han surgido a nivel mundial certificadas por la FDA para combatir patógenos ligados a productos cárnicos y sus derivados, ya sean listos para consumir o no⁽⁸¹⁾.

La regulación de los productos fágicos, utilizados como agentes de biocontrol, se fundamenta en la adquisición del estatus GRAS otorgado por la FDA. Para cumplir con las normativas de mercado, es esencial que el nivel de endotoxinas en estos productos sea inferior a 250,000 EU/ml. Además, la certificación GRAS establece un límite de uso, permitiendo solamente la aplicación de 10^8 UFP por cada gramo de alimento⁽⁸²⁾.

Una revisión exhaustiva muestra que, hasta 2021, 53 % (n= 65) de los productos fágicos comercializados a nivel mundial tiene un fin terapéuticos humano, el 31 % (n= 38) para uso animal, el 11 % (n= 14) para biocontrol en alimentos y el 5 % (n= 6) para el sector agrícola⁽⁸³⁾.

Los productos fágicos utilizados para el biocontrol de patógenos en alimentos han sido aprobados para su comercialización por las agencias de salud de Canadá, Israel, Estados Unidos de América, China, Suiza y Reino Unido. De todos estos productos comercializados, combaten principalmente contra *Salmonella* (29 %; n= 4), seguido de *E. coli* (21 %; n= 3) y *L. monocytogenes* (21 %; n= 3), múltiples bacterias (14 %; n= 2), y finalmente *Campylobacter* (7 %; n= 1) y *Shigella* (7 %; n= 1). El 78.5 % (n= 11) de los productos han recibido la aprobación de la FDA⁽⁸³⁾. En el Cuadro 4 se presenta información sobre diferentes productos fágicos comercializados que se utilizan para combatir patógenos ligados a los alimentos de origen animal.

Conclusiones

La aplicación de fagos en la industria de alimentos ofrece múltiples beneficios en comparación con los métodos físicos y químicos, ya que estos no alteran la calidad ni las propiedades organolépticas de los productos alimenticios. En el sector alimentario, los fagos han demostrado una disminución considerable en los grados de contaminación, lo que facilita la biosanitización de superficies y equipo utilizado en la producción de alimentos, el biocontrol en productos alimentarios (en estado crudo, cocido y listos para consumir) y la biopreservación para prolongar la vida útil de los productos y minimizar los riesgos para los consumidores. La regulación de los productos fágicos es esencial para garantizar tanto su calidad como su eficacia; esta supervisión es fundamental para proteger la salud pública mitigando posibles riesgos sanitarios, además aumenta la confianza del consumidor. Es crucial destacar que, aunque el uso de los fagos parece alentador, debe ser parte de un enfoque integral que también incorpore buenas prácticas de higiene y manejo.

Cuadro 1: Estudios sobre el uso de bacteriófagos contra *Salmonella*

Bacteriófago	Bacteria	Matriz (dosis de contaminación)	Dosis fágica de aplicación	Reducción bacteriana	Fuente
LPSEYT (bacteriófago ambiental)	<i>S. enterica</i>	Leche pasteurizada (3 log ₁₀ UFC/ml).	7 log ₁₀ UFP/ml.	2.19 y 4.22 log ₁₀ UFC/ml a 4 y 25 °C, respectivamente.	²⁴
SE07		Rodajas de carne de res y pollo (10 ⁵ UFC/ml).	10 ¹² UFP/ml.	Después de 12 h a 4 °C, ~2 log ₁₀ UFC/ml.	²⁵
Variante de Felix-01	<i>S. Typhimurium</i>	Salchichas de pollo (300 UFC/ml). Después de 4 días de almacenamiento se registró 8.2 x 10 ⁶ UFC/ml.	5.25 x 10 ⁶ UFP/ml.	2.1 unidades logarítmicas después de 24 h a 22 °C.	²⁶
P7		Carne de res cruda (10 ⁴ UFC/cm ²).	MOI de 10,000.	>5.9 log ₁₀ /cm ² en las muestras almacenadas a 24° C por 8 días.	²⁷
SJ2	<i>S. Enteritidis</i>	Leche pasteurizada y cruda (10 ⁴ UFC/ml). Posteriormente se maquiló queso Cheddar, del cual se obtuvieron las muestras.	10 ⁸ UFP/ml.	Eliminación completa en el queso elaborado con leche pasteurizada; y 50 UFC/g en el queso maquilado con leche cruda.	²⁸
Fago 12		Piel de pollo (10 ³ UFC/cm ²).	MOI de 100,000.	Eliminación completa después de 48 h de almacenamiento a 4 °C.	²⁹
PA13076; PC2184 (coctel)		Pechuga de pollo; leche pasteurizada (4 x 10 ⁵ UFC/ml).	4 x 10 ⁹ UFP/ml.	2.5 log ₁₀ UFC en muestras de pechuga de pollo; y una eliminación completa en muestras de leche pasteurizada.	³⁰
wks13		Piel de pollo (3.25 UFC/cm ²).	2.2 x 10 ⁸ UFP/ml.	2.43 UFC/cm ² después de un almacenamiento por 7 días a 8 °C.	³¹
PHISE (coctel)		Piel de pollo (10 ⁵ UFC/cm ²).	10 ⁹ UFP/ml.	Después de una inmersión por 30 min, 1 log ₁₀ UFC/cm ²	³²

Coctel compuesto por 5 fagos		Carne de res, pavo y pollo (10^5 UFC/ml).	10^9 UFP/ml.	Después de un almacenamiento de 10 días a 5 °C, se observó una reducción de 3.54, 2.84 y 1.67 unidades logarítmicas en muestras de res, pavo y pollo, respectivamente.	³³
SalmoFresh™ en combinación con Arginato Lárico (LAE).	S. Typhimurium; S. Heidelberg; S. Enteritidis	Piel de pollo ($3 \log_{10}$ UFC/cm ²).	Aplicación de LAE (400 ppm) seguido de 10^9 UFP/ml del producto fágico.	2.2-2.5 \log_{10} UFC/cm ² con 1 día de almacenaje a 4° C.	³⁴
SalmoFresh™		Filetes de pechuga de pollo envasados en atmósfera modificada (MAP) (~3 \log_{10} UFC/g de la mezcla de patógenos).	10^9 UFP/ml.	Después de un almacenado de 7 días a 4 °C, se registró 1.2 \log_{10} UFC/g al emplearse MAP+producto fágico; y 0.4 \log_{10} al emplearse solo MAP (95% CO ₂ /5% O ₂).	³⁵

MOI= multiplicidad de infección; UFP= unidades formadoras de placa; UFC= unidades formadoras de colonia.

Cuadro 2: Estudios sobre el uso de bacteriófagos contra *L. monocytogenes*

Bacteriófago	Bacteria	Matriz (dosis de contaminación)	Dosis fágica de aplicación	Reducción bacteriana	Fuente
Listex™ P100	Mezcla de cepas de <i>L. monocytogenes</i> (ScottA, 1/2a, 1/2b, 4b, DSA25).	Lonchas de jamón curado y acero inoxidable (2-3 unidades logarítmicas/cm ²)	8 log ₁₀ UFP/cm ² .	Eliminación completa en ambas matrices. Las lonchas de jamón se almacenaron 4 °C durante 14 días.	⁴⁸
	<i>L. monocytogenes</i>	Carne de pavo y roast beef (10 ³ UFC/cm ²).	10 ⁷ UFP/cm ² .	Con un almacenamiento de 28 días a 4 °C, ~2 unidades logarítmicas.	⁴⁹
	Mezcla de cepas de <i>L. monocytogenes</i> (V7, Bug600, F4393, F5069, ATCC 43257)	Queso fresco (3.5 UFC/cm ²).	10 ⁸ UFP/cm ² .	En combinación con lactato de potasio (2.8 %) y diacetato de sodio (0.2 %), se mantuvo una reducción de ~3 unidades logarítmicas, durante 28 días a 4 °C.	⁵⁰
	<i>L. monocytogenes</i>	Queso tipo Munster (2 x 10 ¹ UFC/ml).	1.5 x 10 ⁸ UFP/ml y 3 x 10 ⁹ UFP/ml.	Después de 21 días a 4 °C de almacenamiento, reducción de 2-3 unidades logarítmicas/cm ² con la dosis baja y eliminación completa con la dosis alta.	⁵¹
		Jamón curado (10 ³ -10 ⁵ UFC/cm ²).	10 ⁹ UFP/cm ²	Eliminación completa después de 24 h a 4 y 12 °C.	⁴¹
ListShield™	<i>L. monocytogenes</i> (1/2a, 1/2b, 4b).	Queso (10 ⁴ UFC/g); salmón ahumado (10 ³ UFC/g).	10 ⁸ UFP/g (queso); 9 x 10 ⁵ UFP/g (salmón ahumado).	82 % (0.7 log) en queso; 90 % (1.2 log) en salmón ahumado.	⁵²

A511	<i>L. monocytogenes</i>	Rollos de pechuga de pollo listos para su consumo (10^2 UFC/cm ²).	1.5×10^6 UFP/cm ² .	Eliminación completa. El almacenamiento fue por 18 días a 5 °C.	⁵³
	<i>L. monocytogenes</i> (ScottA)	Queso camembert (1×10^3 UFC/cm ²); queso Limburger (1×10 UFC/cm ²).	3×10^8 UFP/cm ² .	Almacenados por 1 hora a 12-13 °C, el queso Camembert registró una disminución de 2.5 unidades logarítmicas; y una eliminación completa en queso Limburger.	⁵⁴
LMP1 y LMP7	<i>L. monocytogenes</i> ATCC 7644	Leche cruda (5×10^5 UFC/ml).	MOI de 100	2-3 y 1.5 unidades logarítmicas bacterianas a 4 y 10 °C, respectivamente, después de 18 días de almacenamiento.	⁵⁵

MOI= multiplicidad de infección; UFP= unidades formadoras de placa; UFC= unidades formadoras de colonia.

Cuadro 3: Estudios sobre el uso de bacteriófagos contra *E. coli*

Bacteriófago	Bacteria	Matriz (dosis de contaminación)	Dosis fágica de aplicación	Reducción bacteriana	Fuente
AZO145A	<i>E. coli</i> O145:H25	Acero inoxidable (cupones de 2.5 cm x 7.6 cm x 0.08 cm) (4.7-5.8 unidades logarítmicas/cupón).	2 x 10 ¹⁰ UFP/ml.	2.9 y 1.9 unidades logarítmicas de UFC a las 24 y 48-72 h, respectivamente.	⁶³
e11/2; e4/1c; pp01 (coctel)	<i>E. coli</i> O157:H7	Carne de res (100 µl de 10 ³ UFC/ml).	2 x 10 ⁸ UFP/ml de la mezcla de fagos.	En 80 % de las muestras (7/9) la eliminación bacteriana fue completa; y 20 % (2/9) se registró un recuento de menos de 10 UFC/ml.	⁶⁴
FAHEc1		Carne de res cruda y cocida (<100-10 ⁴ UFC/ml).	8 log ₁₀ UFP/cm ² .	~4 log ₁₀ UFC/cm ² tras 24 h de almacenamiento a 5 y 24 °C.	⁶⁵
Eco M-AG2, Eco M-AG3, Eco M-AG10 (coctel inmovilizado en una membrana de celulosa).		Carne de res cruda (10 ³ UFC/ml).	10 ⁹ UFP/ml.	Bajo condiciones aeróbicas a 4 °C, la carga bacteriana se mantuvo a niveles indetectables al día 12 a 15 post-tratamiento.	⁴⁷
EC6; EC9; EC11 (coctel).	<i>E. coli</i> ATCC 25922; O127:H6; O5:H-	Leche de vaca ultra pasteurizada a alta temperatura (UHT); y leche cruda (10 ⁵ UFC/ml en ambas muestras).	1 x 10 ⁹ UFP/ml.	A 5 y 25 °C por 7 días y 1 día, la eliminación fue completa. En leche cruda inoculada con O5:H- se registró un recrecimiento a los 6 días (5 °C) y 9 h (25 °C) después del tratamiento.	⁶⁶

BL EPEC	<i>E. coli</i> enteropatógena	Leche (10^6 UFC/ml).	MOI de 0.01.	Reducción de 98 y 99 %, cuando las muestras fueron almacenadas a temperatura ambiente durante 24 y 4 °C, respectivamente	⁶⁷
MS1	<i>E. coli</i> O26, O45, O103, O111, O121, O145, O157:H7.	Carne molida de res (2.2×10^6 UFC/g).	10^8 UFP/ml.	Reducción de 96.2 - 99.9 %	⁶⁸
DT1-DT6 (coctel)	<i>E. coli</i> O157:H7	Leche y carne ($\sim 10^9$ UFC/ml).	$\sim 10^9$ UFC/ml.	Niveles indetectables en leche a las 24 h en 4 °C; $3.0-3.8 \log_{10}$ UFC/ml en carne a las 24 h en 37 °C.	⁶⁹
T1, T4, T5, O1	<i>E. coli</i> O157	Carne cruda de res (10^4 UFC/cm ²)	MOI de 1000.	$\sim 1.3 \log$ UFC/cm ²	⁷⁰
phT4A	<i>E. coli</i> ATCC 13706, ATCC 25922.	Superficie de plástico y acero inoxidable (10^9 UFC/ml).	10^9 UFP/ml.	5.5 y 4.0 UFC/cm ² en plástico y acero inoxidable, respectivamente 12 h post-tratamiento, previno 3.2 log UFC/cm ² .	⁷¹
Coctel de 21 fagos específicos	<i>E. coli</i> O157, O26, O45, O103, O111, O121, O145.	Superficie de acero inoxidable (7 log UFC/ml); cupones de polietileno (9 log UFC/ml).	9 log UFP/ml.	4.0 log UFC/cm ² en acero inoxidable; 4.8 log UFC/cm ² en polietileno.	⁷²

MOI= multiplicidad de infección; UFP= unidades formadoras de placa; UFC= unidades formadoras de colonia.

Cuadro 4: Productos fágicos comercializados contra patógenos ligados a los alimentos

Bacteria blanco	Compañía	Producto	APROBAC	COMERCIALIZ	Aplicaciones
<i>E. coli</i>	Intralytix (USA)	EcoShield PX™	FDA	Canadá; Israel; USA	O157:H7 antes de envasar el alimento.
	Micreos (NED)	PhageGuard E™		USA	O157 en canales de ganado bovino.
	FINK TEC GmbH (GER)	Secure Shield E1			Productos de carne de res y pavo.
<i>Salmonella</i>	Intralytix (USA)	SalmoFresh™		Canadá; Israel; USA	Aditivo alimentario para aves, pescado, mariscos, frutas y verduras.
	Micreos (NED)	PhageGuard S™		Canadá; Israel	Productos avícolas.
	Arm and Hammer Animal & Food Production (USA)	Finalyse™ SAL		USA	
<i>L. monocytogenes</i>	Intralytix (USA)	ListShield™	FDA	USA Canadá; Israel; Suiza	Productos de carne de res; aditivo alimentario para aves, pescados y mariscos
		Listex™	FDA		Productos cárnicos
Micreos (NED)	PhageGuard Listex™	USA		Productos de carnes rojas crudas	
<i>Campylobacter</i>	Intralytix (USA)			Compyshield™	Productos cárnicos y vegetales
<i>Shigella</i>	Intralytix (USA)	ShigaShield™			
Variedad de bacterias	Brimrose Technology Corporation (USA)	EnkoPhagum	Aprobado	Reino Unido	Remoción de <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>E. coli</i> y <i>Staphylococcus</i> en productos cárnicos

APROBAC= aprobación; COMERCIALIZ= comercialización.

Literatura citada:

1. Polaska M, Sokolowxka B. Bacteriophages—a new hope or a huge problem in the food industry. *Microbiology* 2019;5(4):324–346.
2. Lavilla M, Domingo-Calap P, Sevilla-Navarro S, Lasagabaster A. Natural killers: Opportunities and challenges for the use of bacteriophages in microbial food safety from the one health perspective. *Foods* 2023;12(3):552.
3. Endersen L, Coffey A. The use of bacteriophages for food safety. *Curr Opin Food Sci* 2020;36:1–8.
4. Dülger MM, Özpınar H. Use of bacteriophages to improve food safety. *IGUSABDER*. 2021;15:705–712.
5. Vikram A, Woolston J, Sulakvelidze A. Phage biocontrol applications in food production and processing. *Curr Issues Mol Biol* 2020;40:267–302.
6. Rehman S, Ali Z, Khan M, Bostan N, Naseem S. The dawn of phage therapy. *Rev Med Virol* 2019;29(4):e2041.
7. Hagens S, Loessner MJ. Application of bacteriophages for detection and control of foodborne pathogens. *Appl Microbiol Biotechnol* 2007;76(3):513–519.
8. Coffey B, Mills S, Coffey A, McAuliffe O, Ross RP. Phage and their lysins as biocontrol agents for food safety applications. *Annu Rev Food Sci Technol* 2010;1:449–468.
9. Moye ZD, Woolston J, Sulakvelidze A. Bacteriophage applications for food production and processing. *Viruses* 2018;10(4):205.
10. Hertwig S, Hammerl JA, Alter T. Post-harvest application of lytic bacteriophages for biocontrol of food-borne pathogens and spoilage bacteria. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2013;126(9-10):357-369.
11. Keen EC. A century of phage research: Bacteriophages and the shaping of modern biology. *BioEssays* 2015;37(1):6–9.
12. Talavera-González JM, Talavera-Rojas M. Bacteriófagos, los virus come-bacterias: historia de dos mentes científicas. *Rev Digit Univ* 2021;22(5).
13. Hyla K, Dusza I, Skaradzińska A. Recent advances in the application of bacteriophages against common foodborne pathogens. *Antibiotics* 2022;11(11):1536.
14. Martínez-Alvarez O, Iriondo-Dehond A, Gómez-Estaca J, Dolores del Castillo M. Nuevas tendencias en la producción y consumo alimentario. *Distribución y Consumo*. 2021;1(165):51-62.

15. Lopez SGL. Factores que influyen en la compra de alimentos orgánicos en México. Un análisis mixto. *Small Business Int Review* 2019;3(2):69-85.
16. Hagens S, Vegt B de, Peterson R. Efficacy of a commercial phage cocktail in reducing *Salmonella* contamination on poultry products. *Meat Muscle Biol* 2018;2(2).
17. Yeh Y, de Moura FH, Van Den Broek K, de Mello AS. Effect of ultraviolet light, organic acids, and bacteriophage on *Salmonella* populations in ground beef. *Meat Sci* 2018;139:44–48.
18. Guenther S, Herzig O, Fieseler L, Klumpp J, Loessner MJ. Biocontrol of *Salmonella* Typhimurium in RTE foods with the virulent bacteriophage FO1-E2. *Int J Food Microbiol* 2012;154(1–2):66–72.
19. Galarce NE, Bravo JL, Robeson JP, Borie CF. Bacteriophage cocktail reduces *Salmonella enterica* serovar Enteritidis counts in raw and smoked salmon tissues. *Rev Argent Microbiol* 2014;46(4):333–337.
20. Hong Y, Schmidt K, Marks D, *et al.* Treatment of *Salmonella*-contaminated eggs and pork with a broad-spectrum, single bacteriophage. *Foodborne Pathog Dis* 2016;13(12):679–688.
21. Islam MS, Zhou Y, Liang L, *et al.* Application of a phage cocktail for control of *Salmonella* in foods and reducing biofilms. *Viruses* 2019;11(9):841.
22. Gouvêa DM, Mendonça RCS, Lopez MES, Batalha LS. Absorbent food pads containing bacteriophages for potential antimicrobial use in refrigerated food products. *LWT - Food Sci Technol* 2016;67:159–166.
23. Rindhe S, Khan A, Priyadarshi R, *et al.* Application of bacteriophages in biopolymer-based functional food packaging films. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2024;23(3):e13333.
24. Yan T, Liang L, Yin P, *et al.* Application of a novel phage LPSEYT for biological control of *Salmonella* in foods. *Microorganisms* 2020;8(3):400.
25. Thung TY, Premarathne JKJK, Chang WS, *et al.* Use of a lytic bacteriophage to control *Salmonella* Enteritidis in retail food. *LWT* 2017;78:222–225.
26. Whichard JM, Sriranganathan N, Pierson FW. Suppression of *Salmonella* growth by bacteriophage Felix 01. *J Food Prot* 2003;66(2):220–225.
27. Bigwood T, Hudson JA, Billington C, *et al.* Phage inactivation of foodborne pathogens on cooked and raw meat. *Food Microbiol* 2008;25(2):400–406.

28. Modi R, Hirvi Y, Hill A, *et al.* Effect of phage on survival of *Salmonella* Enteritidis in cheddar cheese. *J Food Prot* 2001;64(7):927–933.
29. Goode D, Allen VM, Barrow PA. Reduction of experimental *Salmonella* and *Campylobacter* contamination of chicken in chicken skin by application of lytic bacteriophages. *Appl Environ Microbiol* 2003;69(8):5032–5036.
30. Bao H, Zhang P, Zhang H, *et al.* Bio-control of *Salmonella* Enteritidis in foods using bacteriophages. *Viruses* 2015;7(8):4836–4853.
31. Kang HW, Kim JW, Jung TS, *et al.* wksl3, a new biocontrol agent for *Salmonella* in foods. *Appl Environ Microbiol* 2013;79(6):1956–1968.
32. Hungaro HM, Mendonça RCS, Gouvêa DM, *et al.* Use of bacteriophages to reduce *Salmonella* in chicken skin. *Food Res Int* 2013;52(1):75–81.
33. Jorquera D, Navarro C, Rojas V, Turra G, Robeson J, Borie C. The use of a bacteriophage cocktail as a biocontrol measure to reduce *Salmonella enterica* serovar Enteritidis contamination in ground meat and goat cheese. *Biocontrol Sci Technol* 2015;25(8):970–974.
34. Sukumaran AT, Nannapaneni R, Kiess A, Sharma CS. Reduction of *Salmonella* on chicken meat and chicken skin by combined or sequential application of lytic bacteriophage with chemical antimicrobials. *Int J Food Microbiol* 2015;207:8–15.
35. Sukumaran AT, Nannapaneni R, Kiess A, Sharma CS. Reduction of *Salmonella* on chicken breast fillets stored under aerobic or modified atmosphere packaging by the application of lytic bacteriophage preparation SalmoFresh™. *Poult Sci* 2016;95(3):668–675.
36. Rodríguez-Auad JP. Panorama de la infección por *Listeria monocytogenes*. Overview of *Listeria monocytogenes* infection. *Rev Chil Infectol* 2018;35(6):649–657.
37. Figueiredo ACL, Almeida RCC. Antibacterial efficacy of nisin, bacteriophage P100 and sodium lactate against *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat sliced pork ham. *Braz J Microbiol* 2017;48(4):724–729.
38. Nóbrega E, Silva G, Cláudia A, Figueiredo L, Miranda FA, Comastri R, *et al.* Control of *Listeria monocytogenes* growth in soft cheeses by bacteriophage P100. *Braz J Microbiol* 2014;45(1):11–16.
39. Baños A, García-López JD, Núñez C, Martínez-Bueno M, Maqueda M, Valdivia E. Biocontrol of *Listeria monocytogenes* in fish by enterocin AS-48 and *Listeria* lytic bacteriophage P100. *LWT - Food Sci Technol* 2016;66:672–677.

40. Gray JA, Chandry PS, Kaur M, Kocharunchitt C, Bowman JP, Fox EM. Novel biocontrol methods for *Listeria monocytogenes* biofilms in food production facilities. *Front Microbiol* 2018;9:605.
41. Gutiérrez D, Rodríguez-Rubio L, Fernández L, Martínez B, Rodríguez A, García P. Applicability of commercial phage-based products against *Listeria monocytogenes* for improvement of food safety in Spanish dry-cured ham and food contact surfaces. *Food Control* 2017;73:1474–1482.
42. 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* 2010;7(4):427–434.
43. Soni KA, Nannapaneni R. Bacteriophage significantly reduces *Listeria monocytogenes* on raw salmon fillet tissue. *J Food Prot* 2010;73(1):32–38.
44. Allende A, Bolton D, Chemaly M, Davis R, Fernández Escámez PS, Gironés R, *et al.* Evaluation of the safety and efficacy of Listex™ P100 for reduction of pathogens on different ready-to-eat (RTE) food products. *EFSA J* 2016;14(8).
45. Guenther S, Huwyler D, Richard S, Loessner MJ. Virulent bacteriophage for efficient biocontrol of *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods. *Appl Environ Microbiol* 2009;75(1):93–100.
46. Ishaq A, Ebner PD, Syed QA, Rahman HU. Employing list-shield bacteriophage as a bio-control intervention for *Listeria monocytogenes* from raw beef surface and maintain meat quality during refrigeration storage. *LWT - Food Sci Technol* 2020;132:109784.
47. Anany H, Chen W, Pelton R, Griffiths MW. Biocontrol of *Listeria monocytogenes* and *Escherichia coli* O157:H7 in meat by using phages immobilized on modified cellulose membranes. *Appl Environ Microbiol* 2011;77(18):6379–6387.
48. Iacumin L, Manzano M, Comi G. Phage inactivation of *Listeria monocytogenes* on San Daniele dry-cured ham and elimination of biofilms from equipment and working environments. *Microorganisms* 2016;4(1):4.
49. Chibeu A, Agius L, Gao A, Sabour PM, Kropinski AM, Balamurugan S. Efficacy of bacteriophage LISTEX™P100 combined with chemical antimicrobials in reducing *Listeria monocytogenes* in cooked turkey and roast beef. *Int J Food Microbiol* 2013;167(2):208–214.
50. Soni KA, Desai M, Oladunjoye A, Skrobot F, Nannapaneni R. Reduction of *Listeria monocytogenes* in queso fresco cheese by a combination of listericidal and listeriostatic GRAS antimicrobials. *Int J Food Microbiol* 2012;155(1–2):82–88.

51. Carlton RM, Noordman WH, Biswas B, De Meester ED, Loessner MJ. Bacteriophage P100 for control of *Listeria monocytogenes* in foods: Genome sequence, bioinformatic analyses, oral toxicity study, and application. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005;43(3):301–312.
52. Perera MN, Abuladze T, Li M, Woolston J, Sulakvelidze A. Bacteriophage cocktail significantly reduces or eliminates *Listeria monocytogenes* contamination on lettuce, apples, cheese, smoked salmon and frozen foods. *Food Microbiol* 2015;52:42–48.
53. Bigot B, Lee WJ, McIntyre L, Wilson T, Hudson JA, Billington C, *et al.* Control of *Listeria monocytogenes* growth in a ready-to-eat poultry product using a bacteriophage. *Food Microbiol* 2011;28(8):1448–1452.
54. Guenther S, Loessner MJ. Bacteriophage biocontrol of *Listeria monocytogenes* on soft ripened white mold and red-smear cheeses. *Bacteriophage* 2011;1(2):94–100.
55. Lee S, Kim MG, Lee HS, Heo S, Kwon M, Kim GB. Isolation and characterization of listeria phages for control of growth of *Listeria monocytogenes* in milk. *Korean J Food Sci Anim Resour* 2017;37(2):320–328.
56. Ramos S, Silva V, Dapkevicius MLE, Caniça M, Tejedor-Junco MT, Igrejas G, *et al.* *Escherichia coli* as commensal and pathogenic bacteria among food-producing animals: Health implications of extended spectrum β -lactamase (ESBL) production. *Animals* 2020;10(12):1–15.
57. Yang SC, Lin CH, Aljuffali IA, Fang JY. Current pathogenic *Escherichia coli* foodborne outbreak cases and therapy development. *Arch Microbiol* 2017;199(6):811–825.
58. Carter CD, Parks A, Abuladze T, Li M, Woolston J, Magnone J, *et al.* Bacteriophage cocktail significantly reduces *Escherichia coli* O157. *Bacteriophage* 2012;2(3):178–185.
59. Vikram A, Tokman JI, Woolston J, Sulakvelidze A. Phage biocontrol improves food safety by significantly reducing the level and prevalence of *Escherichia coli* O157:H7 in various foods. *J Food Prot* 2020;83(4):668–676.
60. Dewanggana MN, Evangeline C, Ketty MD, Waturangi DE, Yogiara MS. Isolation, characterization, molecular analysis and application of bacteriophage DW-EC to control Enterotoxigenic *Escherichia coli* on various foods. *Sci Rep* 2022;12(1):495.
61. Choi I, Yoo DS, Chang Y, Kim SY, Han J. Polycaprolactone film functionalized with bacteriophage T4 promotes antibacterial activity of food packaging toward *Escherichia coli*. *Food Chem* 2021;346:128883.

62. Viazis S, Akhtar M, Feirtag J, Diez-Gonzalez F. Reduction of *Escherichia coli* O157:H7 viability on hard surfaces by treatment with a bacteriophage mixture. *Int J Food Microbiol* 2011;145(1):37–42.
63. Wang C, Hang H, Zhou S, Niu YD, Du H, Stanford K, *et al.* Bacteriophage biocontrol of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O145 biofilms on stainless steel reduces the contamination of beef. *Food Microbiol* 2020;92:103572.
64. O’Flynn G, Ross RP, Fitzgerald GF, Coffey A. Evaluation of a cocktail of three bacteriophages for biocontrol of *Escherichia coli* O157:H7. *Appl Environ Microbiol* 2004;70(6):3417–3424.
65. Hudson JA, Billington C, Wilson T, On SLW. Effect of phage and host concentration on the inactivation of *Escherichia coli* O157:H7 on cooked and raw beef. *Food Sci Technol Int* 2015;21(2):104–109.
66. McLean SK, Dunn LA, Palombo EA. Phage inhibition of *Escherichia coli* in ultrahigh-temperature-treated and raw milk. *Foodborne Pathog Dis* 2013;10(11):956–962.
67. Waturangi DE, Kasriady CP, Guntama G, Sahulata AM, Lestari D, Magdalena S. Application of bacteriophage as food preservative to control enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC). *BMC Res Notes* 2021;14(1):336.
68. Shebs-Maurine EL, Torres ES, Yeh-Parker Y, de Mello AS. Application of MS bacteriophages on contaminated trimmings reduces *Escherichia coli* O157 and non-O157 in ground beef. *Meat Sci* 2020;170:108243.
69. Tomat D, Casabonne C, Aquili V, Balagué C, Quiberoni A. Evaluation of a novel cocktail of six lytic bacteriophages against Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in broth, milk and meat. *Food Microbiol* 2018;76:434–442.
70. Liu H, Niu YD, Meng R, Wang J, Li J, Johnson RP, *et al.* Control of *Escherichia coli* O157 on beef at 37, 22 and 4°C by T5-, T1-, T4-and O1-like bacteriophages. *Food Microbiol* 2015;51:69–73.
71. Brás A, Braz M, Martinho I, Duarte J, Pereira C, Almeida A. Effect of bacteriophages against biofilms of *Escherichia coli* on food processing surfaces. *Microorganisms* 2024;12(2):366.
72. Jaroni D, Litt PK, Bule P, Rumbaugh K. Effectiveness of bacteriophages against biofilm-forming shiga-toxin-producing *Escherichia coli in vitro* and on food-contact surfaces. *Foods* 2023;12(14):2787.
73. Olson EG, Micciche AC, Rothrock MJ, Yang Y, Ricke SC. Application of bacteriophages to limit *Campylobacter* in poultry production. *Front Microbiol* 2022;12:458721.

74. Jamal M, Bukhari SMAUS, Andleeb S, Ali M, Raza S, Nawaz MA, *et al.* Bacteriophages: an overview of the control strategies against multiple bacterial infections in different fields. *J Basic Microbiol* 2019;59(2):123–133.
75. Ushanov L, Lasareishvili B, Janashia I, Zautner AE. Application of *Campylobacter jejuni* phages: Challenges and perspectives. *Animals* 2020;10(2):279.
76. Atterbury RJ, Connerton PL, Dodd CER, Rees CED, Connerton IF. Application of host-specific bacteriophages to the surface of chicken skin leads to a reduction in recovery of *Campylobacter jejuni*. *Appl Environ Microbiol* 2003;69(10):6302–6306.
77. Zampara A, Sørensen MCH, Elsser-Gravesen A, Brøndsted L. Significance of phage-host interactions for biocontrol of *Campylobacter jejuni* in food. *Food Control* 2017;73:1169–1175.
78. Thung TY, Lee E, Mahyudin NA, Wan Mohamed Radzi CWJ, Mazlan N, Tan CW, *et al.* Partial characterization and *in vitro* evaluation of a lytic bacteriophage for biocontrol of *Campylobacter jejuni* in mutton and chicken meat. *J Food Saf* 2020;40(2):e12770.
79. Ranveer SA, Dasriya V, Ahmad MF, Dhillon HS, Samtiya M, Shama E, *et al.* Positive and negative aspects of bacteriophages and their immense role in the food chain. *Sci Food* 2024;8(1).
80. Picozzi C, Garcia P, Vives M. Editorial: Bacteriophages to fight food-borne pathogens/phages struggling for food safety. *Frontiers Microbiol* 2021;12:741387.
81. Jorquera D, Galarce N, Borie C. El desafío de controlar las enfermedades transmitidas por alimentos: bacteriófagos como una nueva herramienta biotecnológica. *Rev Chil Infectol* 2015;32(6):678–688.
82. Jaglan AB, Anand T, Verma R, Vashisth M, Virmani N, Bera BC, *et al.* Tracking the phage trends: A comprehensive review of applications in therapy and food production. *Front Microbiol* 2022;13:993990.
83. Huang Y, Wang W, Zhang Z, Gu Y, Huang A, Wang J, *et al.* Phage products for fighting antimicrobial resistance. *Microorganisms* 2022;10(7):1324.