

## La adaptabilidad de los fagos les ha permitido colonizar todos los nichos bacterianos

Victor Rivelino Juárez-González<sup>1,2\*</sup> **iD**, Victor Hugo Guadarrama-Pérez<sup>1</sup> **iD**, David Vasco-Julio<sup>3</sup> **iD**, Verónica Alejandra Juárez Quintero<sup>4</sup>, Jesús Hernández-Romano<sup>5\*\*</sup> **iD**

<sup>1</sup>Dirección de Posgrado en Ciencias en Biotecnología, Universidad Politécnica del Estado de Morelos, Jiutepec, Morelos, México. CP.62550. <sup>2</sup>Departamento de Medicina Molecular y Bioprocesos, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 2001, Col. Chamilpa, Cuernavaca, Morelos. México. CP: 62210. <sup>3</sup>Laboratorio de Biotecnología Veterinaria (LabioVet), Autopista Manuel Córdoba Galarza, Km 20, Calacali, Ecuador. <sup>4</sup>Preparatoria Enrique Cabrera Barroso de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), Rio Sabinas 6109, Jardines de San Manuel, Puebla, Puebla, México. CP.7257. <sup>5</sup>Dirección de Ingeniería en Tecnología Ambiental y Biotecnología, Universidad Politécnica del Estado de Morelos, Jiutepec, Morelos, México. CP.62550.

Email de autores para correspondencia: \*[rivelino.juarez@ibt.unam.mx](mailto:rivelino.juarez@ibt.unam.mx);  
\*\*[jhernandez@upemor.edu.mx](mailto:jhernandez@upemor.edu.mx)

**Recibido:** 18 junio 2025. **Aceptado:** 22 diciembre 2025

### RESUMEN

Los fagos o bacteriófagos son las entidades biológicas más abundantes del planeta, ya que están presentes en todos los nichos bacterianos. Presentan características únicas que les permiten invadir a distintos tipos de bacterias (Gram-positivas y Gram-negativas), utilizando dos estrategias principales de replicación: la vía lítica y la lisogénica. En el ciclo lítico, los fagos se apropian de la maquinaria celular del hospedero bacteriano para sintetizar nuevas partículas virales (viriones), las cuales son liberadas mediante la lisis celular para infectar nuevos hospederos. En la vía lisogénica, el genoma del fago se integra al ADN bacteriano, replicándose de manera estable junto con el genoma del hospedero hasta que se activa nuevamente la fase lítica. El éxito ecológico y evolutivo de los fagos en la colonización de todos los nichos bacterianos se debe a su notable capacidad de adaptación, así como a su habilidad para interactuar con distintos tipos de bacterias y su participación activa en la evolución bacteriana. Mediante la transducción, los fagos median la transferencia lateral de genes entre bacterias y modifican el metabolismo del hospedero al aportarle nuevos genes. Los fagos también contribuyen a la redistribución de compuestos bioquímicos en el entorno al provocar la lisis celular bacteriana. En este contexto, los fagos desempeñan funciones clave en los nichos bacterianos y en los ecosistemas.

**Palabras clave:** virus; fagos; ciclo lisogénico; ciclo lítico; nichos bacterianos.

## ABSTRACT

Phages or bacteriophages are the most abundant biological entities on the planet, as they are present in all bacterial niches. They have unique characteristics that allow them to invade different types of bacteria (Gram-positive and Gram-negative), using two main replication strategies: the lytic and lysogenic pathways. In the lytic cycle, phages appropriate the cellular machinery of the bacterial host to synthesize new viral particles (virions), which are released through cell lysis to infect new hosts. In the lysogenic pathway, the phage genome integrates into the bacterial DNA, replicating stably alongside the host genome until the lytic phase is reactivated. The ecological and evolutionary success of phages in colonizing all bacterial niches is due to their remarkable adaptability, as well as their ability to interact with different types of bacteria and their active participation in bacterial evolution. Through transduction, phages mediate the lateral transfer of genes between bacteria and modify the host's metabolism by providing it with new genes. Phages also contribute to the redistribution of biochemical compounds in the environment by causing bacterial cell lysis. In this context, phages play key roles in bacterial niches and ecosystems.

**Keywords:** viruses; phages; lysogenic cycle; lytic cycle; bacterial niches.

## INTRODUCCIÓN

Los bacteriófagos o fagos son virus que infectan exclusivamente a bacterias y constituyen las entidades biológicas más abundantes del planeta, con una presencia ubicua en prácticamente todos los ecosistemas donde existen comunidades bacterianas. Su extraordinaria diversidad estructural, genética y funcional, así como su capacidad para establecer interacciones altamente específicas con sus hospederos, les ha permitido colonizar una amplia gama de nichos bacterianos, incluidos aquellos sometidos a condiciones ambientales extremas o fisicoquímicamente estresantes. Los fagos no solo regulan la dinámica poblacional de las bacterias, sino que

también influyen de manera decisiva en su evolución, metabolismo y adaptación ambiental mediante procesos como la transferencia horizontal de genes.

En los últimos años, los avances en tecnologías de secuenciación de nueva generación, metagenómica y biología computacional han revelado el papel central de los fagos en la estructura y funcionamiento de los ecosistemas microbianos, así como su relevancia en contextos aplicados como la salud humana, la agricultura, la industria alimentaria y la biotecnología. En particular, el creciente problema de la resistencia antimicrobiana ha reavivado el interés en los fagos como alternativas terapéuticas y herramientas de



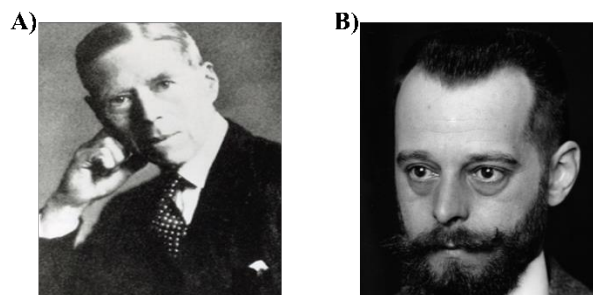
biocontrol, subrayando la necesidad de comprender con mayor profundidad los mecanismos que sustentan su éxito ecológico y adaptativo.

En este contexto, el objetivo de la presente revisión es analizar la capacidad de los bacteriófagos para colonizar diversos nichos bacterianos, con énfasis en su adaptación a ambientes sometidos a estrés ambiental y fisicoquímico. Asimismo, se revisan las estrategias adaptativas de los fagos y sus hospederos, así como los efectos ecológicos y evolutivos derivados de las interacciones fago-bacteria, destacando su impacto tanto en sistemas naturales como en aplicaciones biomédicas y biotecnológicas.

### Historia de los fagos

Los fagos, o bacteriófagos, son virus que infectan exclusivamente a bacterias y se replican en su interior. Fueron descubiertos a principios del siglo XX por los investigadores Frederick William Twort y Félix d'Herelle (Figura 1) [1]. Twort fue un bacteriólogo inglés originario de Camberley, al trabajar con cultivos virales en condiciones de laboratorio, observó zonas claras de "transformación vítrea transmisible" en tapetes bacterianos de *Micrococcus*, concluyendo que este agente infeccioso se multiplicaba durante el proceso que conducía a la lisis bacteriana [1-3]. Por su parte, Félix d'Herelle, microbiólogo y micólogo franco-canadiense, observó el efecto de los bacteriófagos en casos de disentería hemorrágica grave presentes en tropas

francesas en Maisons-Laffitte, Francia [2, 4]. Félix d'Herelle preparó filtrados libres de bacterias a partir de muestras fecales de pacientes, los cuales incubó con cepas de *Shigella*, aisladas de los mismos individuos, con la finalidad de desarrollar una vacuna contra la disentería bacteriana. Al mezclar una alícuota del filtrado con las bacterias en un medio de cultivo compuesto por una infusión de carne en agar (2%) a pH 7.4, las placas se vertieron con 10 a 12 cm<sup>3</sup> de agar y fueron secadas por 24 horas en posición invertida, a temperatura ambiente o a 37 °C, durante un período no inferior a 10 horas [5], se observó la presencia de pequeñas zonas claras o transparentes, a las que denominó posteriormente "placas" y propuso que el agente causante de la lisis bacteriana era un "bacteriófago", acuñando por primera vez este término [4, 6].



**Figura 1.** Imágenes de los descubridores de fagos. A) Frederick Twort y B) Félix d'Herelle. Imágenes modificadas de <https://sciencephotogallery.com/featured/portrait-of-english-microbiologist-frederick-twort-science-photo-library.html> y <https://www.cdnmedhall.ca/laureates/felixdherelle>

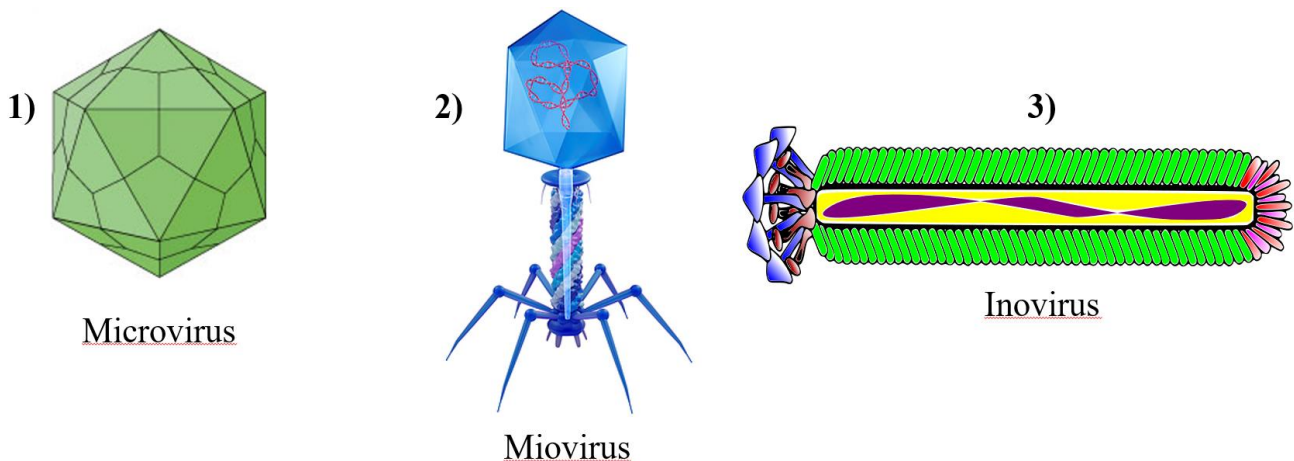
## Características estructurales de los fagos

Los fagos presentan una enorme diversidad en relación con su tamaño, morfología y organización genómica. Los bacteriófagos contienen un genoma de ácido nucleico encapsulado por una cubierta de proteínas denominada cápside, las cuales son codificadas en sus propios genomas. La cápside protege el material genético (que puede consistir en ADN o ARN, mono o bicatenario), y facilita su transferencia a la siguiente célula hospedera [7].

Estudios de microscopía electrónica han permitido la visualización de cientos de tipos de fagos, observando características morfológicas distintivas como la cabeza, las fibras y la cola [8, 9]. A pesar de estas estructuras, los fagos carecen de motilidad propia, su desplazamiento depende del movimiento browniano (movimiento aleatorio generado por colisiones con moléculas del entorno fluido). Los fagos

utilizan estructuras especializadas para identificar una bacteria hospedera conocidas como proteínas de unión a receptores. Al ingresar a su célula blanco, aprovechan el metabolismo del hospedero para dirigir la síntesis de nuevas partículas virales [2]. Existen tres formas estructurales básicas de los fagos: aquellos que presentan una cabeza icosaédrica (formada por 20 triángulos equiláteros) sin cola; los que presentan una cabeza icosaédrica con cola; y los de forma filamentosa (Figura 2) [2].

La primera de las formas estructurales básicas de los fagos corresponde a los bacteriófagos conocidos como microvirus, de tamaño pequeño [10], sin cola, con cápside icosaédrica y con un genoma compuesto por ADN circular de cadena simple (ssADN), el cual tiene un tamaño de 5 - 6.1 kilobases y codifica alrededor de 11 proteínas (Figura 2) [11].

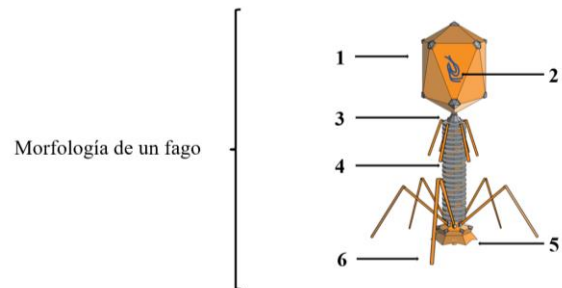


**Figura 2.** Las tres formas estructurales básicas de los bacteriófagos. 1) Microvirus; contienen ADN de cadena sencilla (ssADN), una cabeza icosaédrica sin cola en color verde, 2) Miovirus; con ADN de doble cadena (dsADN), una cabeza icosaédrica con cola en color azul y 3) Inovirus; muestran un ADN de cadena sencilla (ssADN), con forma filamentosa en varios colores. Imágenes tomadas de

<https://es.wikipedia.org/wiki/Microviridae>, <https://www.afloimages.com/search/myoviridae.html> y [https://es.wikipedia.org/wiki/Fago\\_M13](https://es.wikipedia.org/wiki/Fago_M13).

Los fagos son muy variables en su longitud, con rangos entre 24 y 200 nm. El fago T4 presenta una morfología característica de los miovirus [12, 13], siendo uno de los más grandes, con una longitud aproximada de 200 nm y un ancho de entre 80 a 100 nm. El fago T4 es un ejemplo de la segunda categoría de las formas estructurales básicas de los fagos, correspondiente a los caudovirus, que incluyen a los miovirus con un genoma formado por ADN de doble cadena (dsADN), con cabeza y cola contractil (fago T4) [14], los podovirus con su genoma de ADN de doble cadena (dsADN), cola corta no contractil (fago T7) [15] y los sifovirus, genoma compuesto por ADN circular de cadena simple (ssADN), de cola larga y flexible como el fago lambda o fago  $\lambda$  [16].

El fago T4 tiene un ensamblaje dividido en tres vías independientes, formando la cabeza, la cola y las fibras largas de la cola (Figura 3) [17, 18]. La cabeza es alargada y encapsula un genoma de doble cadena (dsADN) con una longitud de 172 kbp [19]. La cola tiene una longitud de 925 Å y está rodeada por una vaina contráctil que termina en una placa basal hexagonal [18, 19]. Seis fibras largas de la cola se encuentran unidas a la periferia de la placa basal, funcionando como sensores de reconocimiento para la célula hospedera [17]. Tanto la vaina como la placa basal experimentan cambios conformacionales significativos durante el proceso de infección (Figura 3) [17].

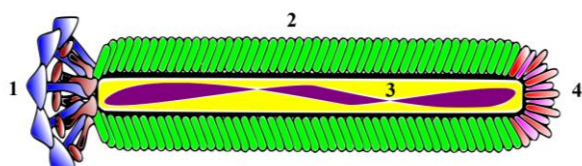


**Figura 3.** Estructura de un bacteriófago T4. 1) cabeza, 2) ácido nucleico, 3) cuello, 4) cola o vaina, 5) placa basal, 6) fibras de la cola. Imagen modificada de [https://www.wikiwand.com/es/articles/Fago\\_T4#/media/File:Tevenphage-es.svg](https://www.wikiwand.com/es/articles/Fago_T4#/media/File:Tevenphage-es.svg)

Finalmente, la tercera de las formas estructurales básicas de los fagos corresponde a los fagos filamentosos, conocidos también como inovirus [20]. Estos se caracterizan por presentar una forma filamentosos, alargada y delgada, y por contener un genoma de ADN circular de cadena sencilla (ssADN). Un ejemplo representativo es el fago filamentosos M13 (Figura 4) [21], el cual posee una única molécula de ssADN circular de aproximadamente 6,407 nucleótidos, encapsulada por una cubierta proteica formada por aproximadamente 2,700 copias de la proteína principal de recubrimiento conocida como la proteína 8 (PVIII). En los extremos del M13 se encuentran cinco copias de tres proteínas menores de recubrimiento: P9, P7, P6, P3 (PIX, PVII, PVI y PIII) (Figura 4) [21-24]. La proteína P3 cumple una función

esencial de reconocimiento del receptor del hospedero, al interactuar con las puntas de los pili o estructuras filamentosas presentes en la superficie de algunas bacterias, como *Escherichia coli* [24].

Morfología de un fago filamentosos tipo M13



**Figura 4.** Estructura de un fago filamentosos tipo M13. 1) proteínas del ápice, proteína PIII y PVI en color azul y marrón respectivamente, 2) cubierta de proteínas estructurales, PVIII en color verde, 3) material genético en color morado 4) proteínas basales PVII y PIX en color rojo y magenta respectivamente, imagen tomada de [https://es.wikipedia.org/wiki/Fago\\_M13#/media/Archivo:M13B.svg](https://es.wikipedia.org/wiki/Fago_M13#/media/Archivo:M13B.svg)

Los fagos modificados del tipo M13 han sido empleados en la técnica de biología molecular conocida como phage display (presentación de fagos) [22, 23, 25, 26]. Esta metodología permite expresar anticuerpos, proteínas o péptidos de interés en la superficie del fago, y se codifican variantes genéticas de tales macromoléculas con fines de interés médico, biotecnológico, etc. [22, 23, 27]. Por ejemplo, en la clonación de diferentes librerías de anticuerpos en formato scFv (fragmento variable de cadena sencilla) [27, 28], la técnica phage display permite tamizar y seleccionar

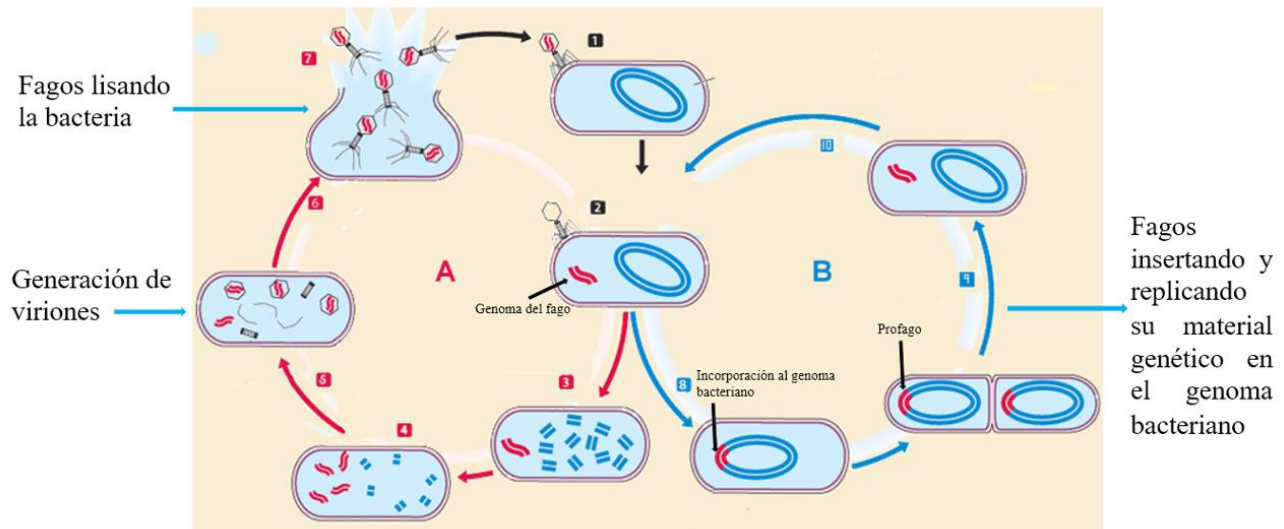
aquellas variantes que presentan mayor afinidad por un antígeno blanco como: enzimas, péptidos y otras moléculas, en comparación con la variante silvestre o parental. La evaluación se centra principalmente en las regiones determinantes de complementariedad (CDRs), responsables del reconocimiento del antígeno, así como en los frameworks estructurales del anticuerpo (andamiajes) [29]. El phage display ha sido ampliamente utilizado con anticuerpos scFv [28], péptidos [30] y otras moléculas [22, 31].

## Ciclos de los fagos

Los bacteriófagos se caracterizan por su alta especificidad, ya que infectan únicamente a una especie bacteriana, e incluso, a cepas específicas dentro de esa especie. Una vez que el fago logra adherirse a una bacteria hospedera, puede seguir una de dos estrategias de replicación: el ciclo lítico o el ciclo lisogénico (Figura 5) [32, 33].

### 1) Ciclo lítico de los fagos

El ciclo lítico comienza con la unión del bacteriófago a la superficie de la célula bacteriana mediante un complejo de proteínas (Figura 5A). Tras la adhesión, el material genético del bacteriófago es inyectado en el citoplasma del hospedero, donde se utiliza la maquinaria metabólica bacteriana para sintetizar múltiples copias de su propio material genético (ADN o ARN) [32, 34]. El ADN viral es transcrito a moléculas de ARN mensajero



**Figura 5.** Ciclos de los fagos A) Lítico y B) Lisogénico. Imagen modificada de [https://www.geopaloma.com/biologia\\_2b/unidades/ejercicios/act13virtema7.htm](https://www.geopaloma.com/biologia_2b/unidades/ejercicios/act13virtema7.htm).

(ARNm), que dirigen la síntesis de proteínas virales a través de los ribosomas del hospedero. En el caso de los retrovirus o virus de ARN, se requiere la acción de la transcriptasa inversa para transcribir el ARN del fago en ADN, permitiendo la posterior transcripción a ARNm. En las etapas finales de la traducción, las proteínas recién sintetizadas son ensambladas para formar la cápside y la cola de los fagos, se empaqueta el genoma en la cápside, se une la cola a la cápside, y finalmente, se produce la lisis de la célula bacteriana mediante la acción de endolisinas, liberando las nuevas partículas virales [34]. Los nuevos fagos recién ensamblados continúan infectando nuevas bacterias para continuar proliferando (Figura 5A).

## 2) Ciclo lisogénico de los fagos

Este ciclo de replicación (Figura 5B) comienza

con la incorporación del ADN del fago al genoma bacteriano utilizando la enzima integrasa. Alternativamente, el material genético puede permanecer como plásmido. Una vez integrado, el genoma bacteriano se convierte en una combinación del ADN del fago y del hospedero (Figura 5B) [32, 35]. En el ciclo lisogénico, se establece una asociación estable entre el fago y la bacteria, debido a que el fago evita producir viriones y no induce la lisis celular, mientras que, la bacteria tolera su presencia e incluso puede beneficiarse de la adquisición de genes útiles. Los fagos que exhiben ciclos lisogénicos se conocen como fagos temperados.

Las infecciones generadas por este tipo de fagos pueden resultar en infecciones generadoras de viriones; sin embargo, los ciclos lisogénicos también comienzan con la adsorción de un virión de un fago temperado a una bacteria susceptible. Al establecerse la lisogenia, el

genoma del fago incorporado al genoma de la bacteria se denomina profago (fago latente) [34, 36].

### Los fagos y su capacidad para colonizar diferentes nichos bacterianos

Las unidades biológicas sujetas a selección, que van desde células individuales hasta comunidades biológicas complejas, se desarrollan en nichos ecológicos [37, 38], cabe mencionar que los nichos no existen sin organismos individuales y cada organismo tiene su propio nicho con una variedad de condiciones, tanto bióticas como abióticas, que determinan las tasas de crecimiento (positivas o negativas) de los individuos unicelulares o multicelulares, que pueden ser de una especie o de comunidades de distintas especies que coexisten en un determinado espacio (Figura 6) [37]. Las bacterias tienen la capacidad de colonizar cualquier tipo de nicho debido a diversas características entre las que destacan: una alta adaptabilidad, estrategias de supervivencia, la producción de esporas ante cambios extremos en el ambiente, la capacidad de adherirse a diferentes superficies, la asimilación de los nutrientes de su entorno, la recombinación genética (intercambiando el material genético entre bacterias) y la transferencia horizontal de genes [37]. Esta última característica, permite que las bacterias adquieran información genética de otras bacterias, incluso de diferentes especies, sin una relación de descendencia directa [37].

Se ha estimado que existe una enorme

diversidad de fagos en el mundo, con cifras del orden de  $10^{31}$  a  $10^{32}$  fagos, lo que los convierte en las entidades biológicas más abundantes en todos los ecosistemas de la Tierra [39-43], esto les permite desempeñar funciones fundamentales en la regulación de las poblaciones bacterianas. Los fagos son responsables de la lisis de aproximadamente el 20% al 40% del total de bacterias presentes en la superficie marina cada 24 horas [43], liberando cantidades significativas de nutrientes.

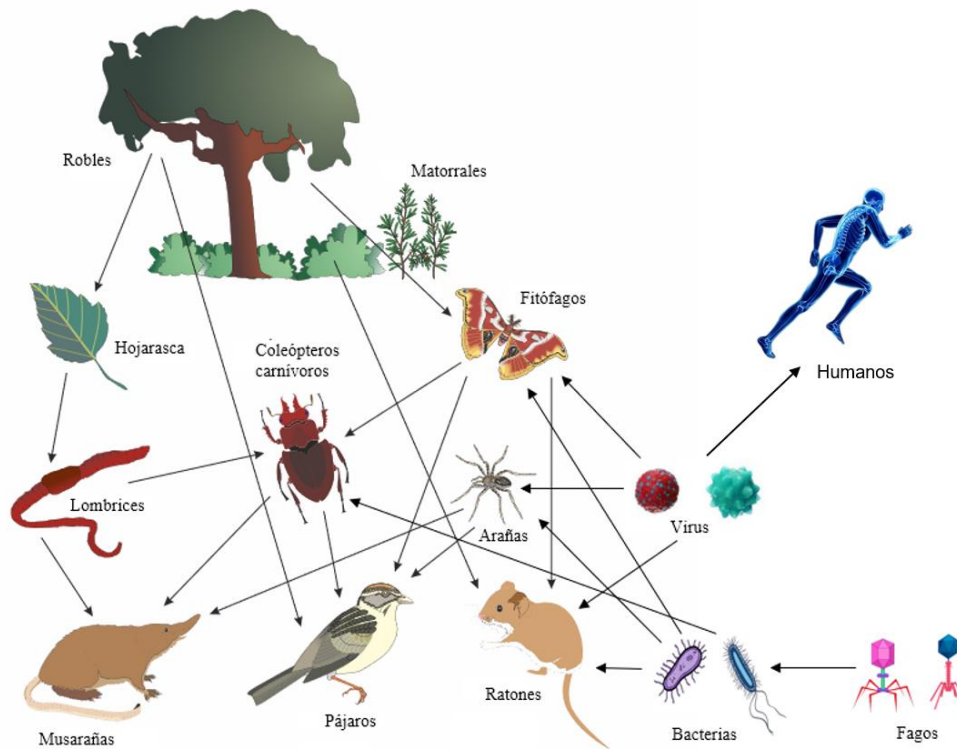
Los bacteriófagos poseen una extraordinaria capacidad para colonizar una enorme gama de nichos ocupados por bacterias y arqueas (arqueobacterias), aunque los virus que infectan a las arqueas son denominados arqueofagos. Los bacteriófagos como parásitos obligados de estos microorganismos, establecen interacciones complejas con sus hospederos e influyen activamente en las comunidades bacterianas que habitan, modificando su abundancia, diversidad, virulencia y fisiología.

Los bacteriófagos desarrollan un papel vital en las funciones de los ecosistemas, ya que influyen en la composición, el intercambio genético, el metabolismo y la adaptación ambiental de las comunidades microbianas. Los avances recientes en las tecnologías de secuenciación de nueva generación, capaces de procesar millones de fragmentos de ADN de manera simultánea, han permitido obtener información detallada sobre la estructura genómica y las variaciones presentes en los ecosistemas microbianos [44]. Paralelamente, la consolidación de la biología computacional,

junto con el desarrollo de herramientas matemáticas y estadísticas, han impulsado la creación de grandes bases de datos que facilitan el almacenamiento, organización y análisis de extensa información biológica, médica, etc. [45]. Gracias a estos avances, se ha ampliado de manera considerable nuestra comprensión de la ecología y la evolución de los fagos en ambientes inhóspitos, así como del impacto que el estrés ambiental y fisicoquímico ejerce sobre el estado fisiológico de los hospederos y la dinámica de las comunidades de fagos. Asimismo, se sintetizan las estrategias adaptativas que emplean las bacterias para

enfrentar el estrés ambiental y se analizan los efectos ecológicos derivados de las interacciones fago-bacteria [46].

Los fagos pueden modificar la fisiología de las bacterias que infectan debido a la presencia de genes homólogos a los genes metabólicos bacterianos. Estos genes metabólicos auxiliares de origen fágico alteran el metabolismo bacteriano a favor de la proliferación de los bacteriófagos [47, 48]. Un ejemplo de ello, son un tipo de fagos que contribuyen con ciertos genes para la fotosíntesis bacteriana (ciertas bacterias utilizan la energía de la luz solar para



**Figura 6.** Nichos ecológicos. Las unidades biológicas, desde células hasta comunidades complejas, evolucionan dentro de nichos ecológicos mediante el proceso de la selección natural. Imagen modificada de [https://www.iusc.es/recursos/ecologia/documentos/c8\\_tip\\_nich\\_ecolo.htm](https://www.iusc.es/recursos/ecologia/documentos/c8_tip_nich_ecolo.htm)

la síntesis de compuestos orgánicos), estos genes pueden ser expresados para generar energía incluso después de que el hospedero ha dejado de sintetizar sus propias proteínas fotosintéticas, permitiendo que el fago complete su ciclo de replicación [49]. Los profagos pueden contribuir a la supervivencia de sus hospederos mejorando su tolerancia a condiciones ambientales adversas y su respuesta al estrés.

Los fagos también influyen en otras características como la capacidad de mediar la transferencia lateral de genes, modificar el metabolismo del hospedero y redistribuir compuestos bioquímicos derivados de la lisis celular bacteriana [2] por lo que, estas entidades moleculares desempeñan un papel muy importante en los ecosistemas. Además, los fagos tienen la capacidad de coexistir (existir en el mismo espacio y tiempo) y coevolucionar con sus hospederos (proceso de la evolución en donde dos o más especies, influyen mutuamente en su evolución). Los fagos han desarrollado diferentes mecanismos de defensa en respuesta a las estrategias de defensa bacterianas [2] ya que son capaces de alterar los genomas bacterianos transfiriendo genes de resistencia y genes que codifican toxinas, los cuales les confieren ventajas competitivas al hospedero, especialmente en la adquisición de nutrientes y supervivencia frente a otros microorganismos.

Los avances tecnológicos en el estudio del viroma (conjunto total de material genético viral presente en un ambiente específico) [50] y

la secuenciación de nueva generación [51], han revelado una enorme diversidad de fagos. Sin embargo, aún existen limitaciones para relacionar los datos obtenidos en laboratorio con los procesos que ocurren en condiciones naturales. Por ello, se requieren modelos experimentales y enfoques integrados (secuenciación, genómica y estudios de cultivo), para comprender con mayor precisión cómo los fagos influyen en los ciclos biogeoquímicos y la dinámica de las comunidades microbianas dentro de los ecosistemas [52].

Por ejemplo, el viroma fágico del humano presenta una distribución específica según el nicho corporal (intestino, piel, boca, pulmones, etc.), donde los fagos no solo regulan la composición bacteriana, sino que también influyen en la homeostasis y la salud del individuo. Su desbalance o alteración puede asociarse con diversas enfermedades, lo que resalta su impacto clínico y potencial terapéutico como alternativa a los antibióticos frente a bacterias multirresistentes (MDR, por sus siglas en inglés) [53]. En el caso del sistema digestivo, específicamente en el intestino (Figura 7) [54], los mecanismos de interacción entre bacteriófagos, bacterias y el hospedero son sumamente complejos (Figura 7A). La infección de bacterias por fagos virulentos desencadena la lisis celular y la liberación de la progenie fágica (Figura 7B), mientras que, los fagos temperados pueden llevar un ciclo lítico o integrarse al genoma bacteriano como profagos, estableciendo un ciclo lisogénico (Figura 7C). Además, los fagos pueden

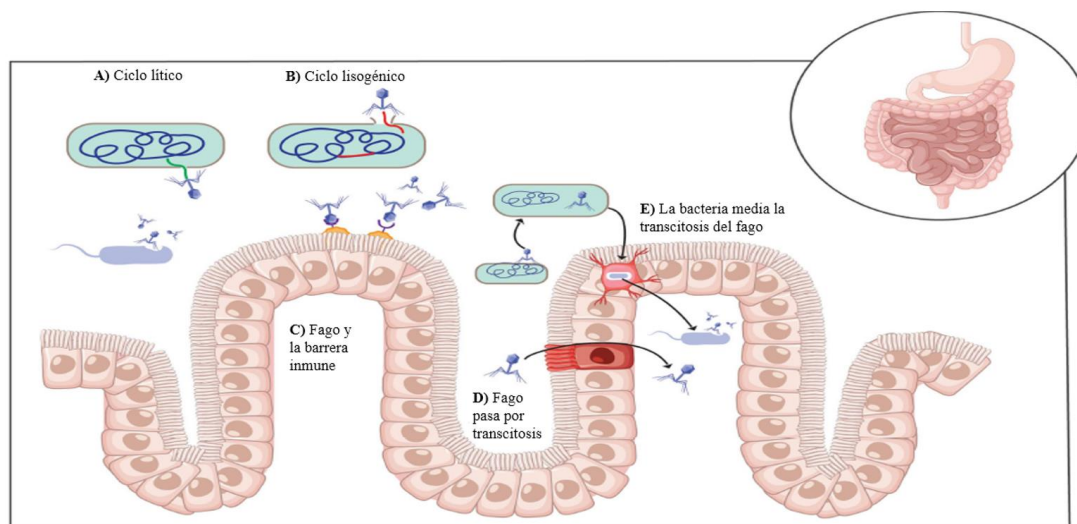
adherirse a la mucosa intestinal mediante interacciones con su cápside viral (Figura 7D) o atravesar el epitelio intestinal por transcitosis (proceso celular que transporta macromoléculas de un lado a otro de la célula, por medio de vesículas) (Figura 7C) ya sea de manera directa o asociados a bacterias hospedadoras (Figura 7E) [54, 55].

### Aplicaciones de los fagos

Con el paso del tiempo y ante la aparición de nuevas enfermedades bacterianas, los fagos han cobrado un creciente interés como herramientas terapéuticas. Por ejemplo, frente al problema de las bacterias multirresistentes a múltiples antibióticos, se han propuesto como una alternativa biotecnológica para el tratamiento de infecciones graves. La Organización

Mundial de la Salud (OMS) publicó en 2017 una lista de patógenos prioritarios para los que se requieren con urgencia nuevos antibióticos [56]. Las bacterias MDR se clasifican en tres niveles de prioridad: 1) crítica, 2) alta y 3) media [57].

La categoría crítica incluye bacterias patógenas hospitalarias como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Serratia* spp., y *Proteus* spp., responsables de infecciones severas como neumonías y bacteriemias, con resistencia a carbapenémicos, betalactámicos y cefalosporinas de tercera generación (OMS 2017). La categoría alta incluye especies como *Enterococcus faecium* (resistente a vancomi-



**Figura 7.** Fagos en el tracto intestinal. A) Liberación de los viriones por medio del ciclo lítico, B) Liberación de los fagos por medio del ciclo lisogénico, C) El fago traspassa la barrera inmune, D) El fago atraviesa por transcitosis el epitelio intestinal y E) El fago penetra con la ayuda de la bacteria. Imagen modificada de <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10546012/pdf/fmicb-14-1232413.pdf>

cina y es responsable de infecciones como endocarditis e infecciones urinarias), *Staphylococcus aureus* (resistente a meticilina y está relacionada a infecciones en piel y tejidos blandos), *Helicobacter pylori* (resistente a claritromicina y asociada a cáncer gástrico), *Campylobacter* spp. y *Salmonella* spp. (resistentes a fluoroquinolonas y causantes de infecciones gastrointestinales invasivas), *Salmonella* spp. (resistente a fluoroquinolonas y relacionada con diversas infecciones, desde leves a severas, por ingerir alimentos contaminados, como carnes, lácteos y aguas), y *Neisseria gonorrhoeae* (resistente a cefalosporinas y fluoroquinolonas, es el agente que provoca la gonorrea). Finalmente, la categoría media incluye a *Streptococcus pneumoniae* (con susceptibilidad reducida a penicilina y es responsable de infecciones como otitis media aguda, sinusitis y neumonía), *Haemophilus influenzae* (resistente a ampicilina y ocasiona otitis media aguda, sinusitis, meningitis y neumonías), *Shigella* spp. (resistente a fluoroquinolonas, desencadenando infecciones gastrointestinales invasivas) y *Mycobacterium tuberculosis* (resistente a pirazinamida provocando tuberculosis, atacando pulmones, riñones y la columna vertebral) [56-58].

La propagación sin control de estas bacterias podría desencadenar una nueva “pandemia silenciosa”, término que hace referencia a la resistencia antimicrobiana (RAM), considerada un grave problema de salud pública mundial. De no implementarse medidas eficaces, se estima que la RAM podría provocar alrededor

de 40 millones de muertes para el año 2050 [59].

En el año 2024 la OMS publicó una nueva lista de patógenos bacterianos prioritarios de importancia para la salud pública, con el objetivo de orientar los esfuerzos en investigación, desarrollo y diseño de estrategias dirigidas a la prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos (Figura 8). Actualmente, los antibióticos son la principal herramienta para el tratamiento de infecciones provocadas por bacterias MDR, confirmadas o sospechadas en pacientes bajo cuidados intensivos. No obstante, ante la ineficacia de estos fármacos, se han promovido estímulos económicos para exhortar a los investigadores a desarrollar nuevas estrategias para combatir estos patógenos. Entre las alternativas más prometedoras destacan la modulación del microbioma intestinal (conjunto de microorganismos que habitan en el intestino) [60] y la terapia con fagos o fagoterapia [47, 61, 62]. Esta última, utilizada desde 1919, se fundamenta en la capacidad de los fagos para infectar y lisar las bacterias, liberando nuevas partículas virales capaces de continuar el ciclo de infección [63].

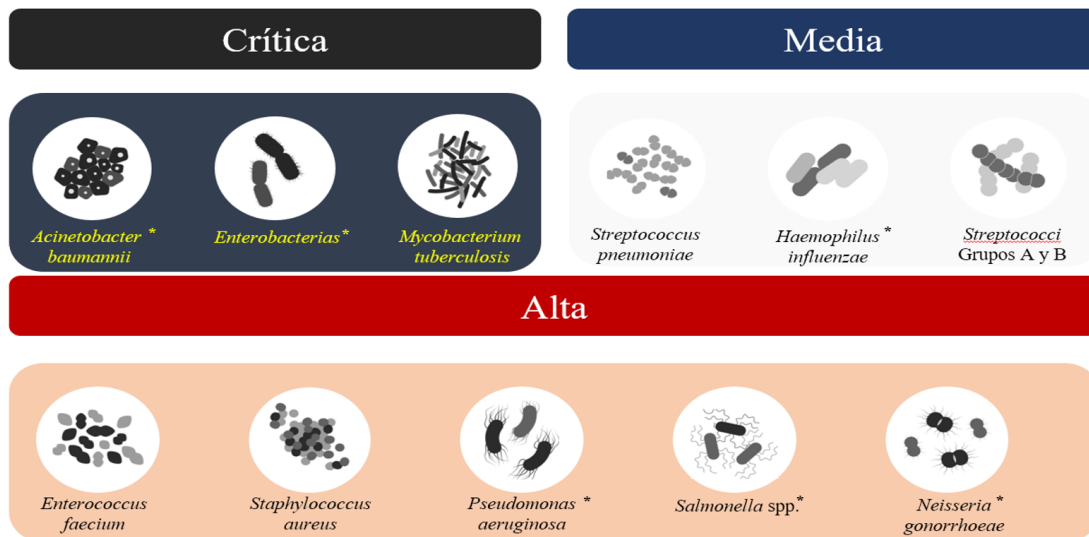
En el sector de la agricultura, los fitopatógenos bacterianos emergentes han incrementado las pérdidas económicas de cultivos clave para la alimentación y su control con antibióticos ha traído consigo problemas de resistencia y daños al microbioma natural del suelo [64]. Frente a esta situación, los fagos representan una alternativa ya que son altamente específicos (a nivel de especie o cepa) y pueden mantener las

poblaciones bacterianas por debajo del umbral de infección gracias a que su tasa de multiplicación supera ampliamente a la de las bacterias, por lo que, con dosis reducidas pueden ser eficaces al producir grandes cantidades de viriones [65]. Un ejemplo es el de *Ralstonia solanacearum*, capaz de infectar a más de 200 especies de plantas y responsable de grandes pérdidas económicas en cultivos como plátano, papa y jitomate. En este último, se han reportado resultados exitosos del uso de terapia fágica para controlar la marchitez bacteriana causada por *R. solanacearum* [66].

En el sector alimentario, algunas empresas han desarrollado productos basados en fagos con fines de biocontrol. Un ejemplo es *Intralitix*, que ha comercializado diferentes formulaciones: ListShieldTM, un coctel de fagos dirigido contra *Listeria monocytogenes*;

SalmoFreshTM, diseñado para reducir la contaminación por *Salmonella enterica*; y ShigaShieldTM, enfocado en el control de *Shigella* spp.. Estos productos pueden aplicarse sobre superficies en plantas procesadoras de alimentos, contribuyendo a mejorar la inocuidad alimentaria.

Con una mayor comprensión de la biología de los fagos y con el constante desarrollo de sus aplicaciones en diversas áreas como la biotecnología [67], el desarrollo de biosensores [68], la medicina terapéutica [4], la conservación de alimentos [69], el tratamiento de enfermedades acuícolas [70], la remediación de la contaminación [71] y el tratamiento de aguas residuales [72], los fagos se perfilan como una nueva alternativa al uso convencional de antibióticos [34, 47].



**Figura 8.** La lista de patógenos bacterianos prioritarios de importancia para la salud pública, generada por la OMS en el año 2024. Las bacterias con asterisco son Gram negativas, mientras las bacterias que no lo tienen, son Gram positivas. Imagen modificada de <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf>

## CONCLUSIÓN

La enorme diversidad de fagos en el mundo estimada en el orden de  $10^{31}$  a  $10^{32}$  partículas, los convierte en la entidad biológica más abundante del planeta Tierra. Los bacteriófagos han desarrollado y continúan desarrollando una extraordinaria capacidad para colonizar una gran diversidad de nichos bacterianos, gracias a múltiples factores, entre los que destacan su capacidad para mediar la transferencia horizontal de genes, modificar el metabolismo del hospedero, coexistir y coevolucionar con las bacterias, entre otros.

Como resultado de estas interacciones, los fagos han logrado cohabitar y regular activamente a sus hospederos bacterianos a lo largo de la evolución. Uno de los retos en la actualidad, es poder combatir la multirresistencia ocasionada por bacterias que tienen la capacidad de resistir a varios antibióticos y es justo ahí donde el uso de la terapia de fagos, se puede utilizar como una alternativa para eliminar a dichas bacterias. Por tal motivo, la aplicación de los bacteriófagos se considera actualmente uno de los enfoques antibacterianos más prometedores para el tratamiento y control de enfermedades infecciosas generadas por bacterias.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la ausencia de conflicto de interés.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos a la SECIHTI

(Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación) por el apoyo de las becas posdoctorales otorgadas, lo que nos hizo posible seguir en el camino de las ciencias. Agradecemos a la Universidad Politécnica del Estado de Morelos (Upemor) por su invaluable apoyo. También agradecemos al Mtro. Juan Manuel Hurtado Ramírez, Ing. Roberto P. Rodríguez Bahena, al Mtro. Servando Aguirre Cruz y al Mtro. Arturo Ocádiz Ramírez por sus servicios informáticos. De igual manera agradecemos a Shirley Ainsworth por sus servicios bibliográficos.

## REFERENCIAS

- [1]. Duckworth DH. “Who discovered bacteriophage?” *Bacteriol Rev.* 1976;40(4):793–802. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/pdf/10.1128/br.40.4.793-802.1976>
- [2]. Naureen Z, Dautaj A, Anpilogov K, Camilleri G, Dhuli K, Tanzi B, *et al.* Bacteriophages presence in nature and their role in the natural selection of bacterial populations. *Acta Biomed.* 2020;91(7):1–13. Disponible en: <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/10819>
- [3]. Twort FW. An Investigation on the Nature of Ultra-Microscopic Viruses. *Lancet.* 1915;186(4814):1241–3. Disponible en: [https://web.archive.org/web/20200321123752id/http://sgc.anlis.gob.ar/bitstream/123456789/752/2/ActaKravsi1961\\_2\\_37-40.pdf](https://web.archive.org/web/20200321123752id/http://sgc.anlis.gob.ar/bitstream/123456789/752/2/ActaKravsi1961_2_37-40.pdf)
- [4]. Elfadadny A, Ragab RF, Abou Shehata MA, Elfadadny MR, Farag A, Abd El-Aziz AH,

*et al.* Exploring Bacteriophage Applications in Medicine and Beyond. *Acta Microbiol Hell.* 2024;69(3):167–79. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/2813-9054/69/3/16>

[5]. Marshall MS. Observations on D’Herelle’s Bacteriophage. Oxford University Press Stable 2022;37(2):126–60. Disponible en:

<https://www.jstor.org/stable/30101781>

[6]. Summers WC. Félix Hubert d’Herelle (1873–1949): History of a scientific mind. *Bacteriophage.* 2016;6(4):e1270090. Disponible en:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21597081.2016.1270090>

[7]. Ackermann HW. Bacteriophage taxonomy. *Microbiol Aust* [Internet]. 2005;32:90–4. Disponible en:

<https://connectsci.au/ma/article/32/2/90/74542/Bacteriophage-taxonomy>

[8]. Ackermann HW. 5500 Phages examined in the electron microscope. *Arch Virol.* 2007;152(2):227–43. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-006-0849-1>

[9]. Almeida GM, Leppänen M, Maasilta IJ, Sundberg LR. Bacteriophage imaging: past, present and future. *Res Microbiol.* 2018;169(9):488–94. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923250818300809>

[10]. Wu Y, Wu Z, Guo L, Shao J, Xiao H, Yang M, *et al.* Diversity and distribution of a prevalent Microviridae group across the global oceans. *Commun Biol* [Internet]. 2024;7(1):1–12. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1038/s42003-024-07085-6>

[11]. Labrie SJ, Dupuis MÈ, Tremblay DM, Plante PL, Corbeil J, Moineau S. A new Microviridae phage isolated from a failed biotechnological process driven by *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(22):6992–7000. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/aem.01365-14>

[12]. Bozdeveci A, Karali M, Akpinar R, Alpay Karaoğlu Ş. Isolation, characterization, and comparative genomic analysis of vB\_PlaM\_Pd22F, a new bacteriophage of the family Myoviridae. *Arch Virol* 2022;167(5):1269–84. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00705-022-05429-3>

[13]. Comeau AM, Tremblay D, Moineau S, Rattei T, Kushkina AI, Tovkach FI, *et al.* Phage morphology recapitulates phylogeny: The comparative genomics of a new group of myoviruses. *PLoS One.* 2012;7(7):1–11. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0040102>

[14]. Karam JD, Miller ES. Bacteriophage T4 and its relatives. *Virol J.* 2010;7:2–5. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/1743-422X-7-293>

[15]. Xu H, Bao X, Hong W, Wang A, Wang K, Dong H, *et al.* Biological Characterization and Evolution of Bacteriophage T7- $\Delta$ holin During the Serial Passage Process. *Front Microbiol.* 2021;12:1–11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiol>

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.705310/full>

[16]. Roessner CA, Struck DK, Ihler GM. Morphology of complexes formed between bacteriophage lambda and structures containing the lambda receptor. *J Bacteriol.* 1983;153(3):1528–34. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/jb.153.3.1528-1534.1983>

[17]. Yap ML, Rossmann MG. Structure and function of bacteriophage T4. *Future Microbiology.* 2014; 9(12): 1319–1327. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2217/fmb.14.91>

[18]. Kuhn A, Thomas JA. The Beauty of Bacteriophage T4 Research: Lindsay W. Black and the T4 Head Assembly. *Viruses.* 2022;14(4). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/4/700>

[19]. Maghsoodi A, Chatterjee A, Andricioaei I, Perkins NC. How the phage T4 injection machinery works including energetics, forces, and dynamic pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(50):25097–105. Disponible en: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1909298116>

[20]. Burckhardt JC, Tropini C. Inoviruses. *Curr Biol.* 2023;33(24):R1272–4. Disponible en: [https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822\(23\)01437-9](https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822(23)01437-9)

[21]. Stassen APM, Folmer RHA, Hilbers CW, Konings RNH. Single-stranded DNA binding protein encoded by the filamentous bacteriophage M13: structural and functional characteristics. *Mol Biol Rep.* 1994;20(3):109–

27. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00990543>

[22]. Hoess RH. Protein design and phage display. *Chem Rev.* 2001;101(10):3205–18. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/cr000056b>

[23]. Song BPC, Ch'ng ACW, Lim TS. Review of phage display: A jack-of-all-trades and master of most biomolecule display. *Int J Biol Macromol.* 2024;256(P2):128455. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128455>

[24]. Wang R, Li H Da, Cao Y, Wang ZY, Yang T, Wang JH. M13 phage: a versatile building block for a highly specific analysis platform. *Anal Bioanal Chem.* 2023;415(18):3927–44. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00216-023-04606-w>

[25]. Barderas R, Benito-Peña E. The 2018 Nobel Prize in Chemistry: phage display of peptides and antibodies. *Anal Bioanal Chem.* 2019;411(12):2475–9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00216-019-01714-4>

[26]. Smith GP. Phage Display: Simple Evolution in a Petri Dish (Nobel Lecture). *Angew Chemie - Int Ed.* 2019;58(41):14428–37. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201908308>

[27]. Ledsgaard L, Kilstrup M, Karatt-Vellatt A, McCafferty J, Laustsen AH. Basics of antibody phage display technology. *Toxins*



- (Basel). 2018;10(6). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6651/10/6/236>
- [28]. Pansri P, Jaruseranee N, Rangnoi K, Kristensen P, Yamabhai M. A compact phage display human scFv library for selection of antibodies to a wide variety of antigens. *BMC Biotechnol.* 2009;9:1–16. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/1472-6750-9-6>
- [29]. Juárez-González VR, Riaño-Umbarila L, Quintero-Hernández V, Olamendi-Portugal T, Ortiz-León M, Ortiz E, *et al.* Directed evolution, phage display and combination of evolved mutants: A strategy to recover the neutralization properties of the scFv version of BCF2 a neutralizing monoclonal antibody specific to scorpion toxin Cn2. *J Mol Biol.* 2005;346(5):1287–97. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022283605000227>
- [30]. Wu CH, Liu IJ, Lu RM, Wu HC. Advancement and applications of peptide phage display technology in biomedical science. *J Biomed Sci.* 2016;23(1):1–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12929-016-0223-x>
- [31]. Zhang Y. Evolution of phage display libraries for therapeutic antibody discovery. *MAbs.* 2023;15(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1080/19420862.2023.2213793>
- [32]. Erez Z, Steinberger-Levy I, Shamir M, Doron S, Stokar-Avihail A, Peleg Y, *et al.* Communication between viruses guides lysis-lysogeny decisions. *Nature.* 2017;541(7638):488–93. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature21049>
- [33]. Du Toit A. Viral infection: The language of phages. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(3):134–5. Disponible en: <https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA480952357&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=17401526&p=AONE&sw=w&userGroupName=anon%7E9c9a8290&at=y=open-web-entry>
- [34]. Sharma S, Chatterjee S, Datta S, Prasad R, Dubey D, Prasad RK, *et al.* Bacteriophages and its applications: an overview. *Folia Microbiol (Praha).* 2017;62(1):17–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12223-016-0471-x>
- [35]. Orlova EV. Bacteriophages and Their Structural Organisation. *Bacteriophages.* In: Kurtboke, I. (ed.) *Bacteriophages.* Rijeka, Croatia: InTech, pp. 3-30. 2012. Disponible en: <https://eprints.bbk.ac.uk/id/eprint/9131/>
- [36]. Brady A, Felipe-Ruiz A, Gallego Del Sol F, Marina A, Quiles-Puchalt N, Penadés JR. Molecular Basis of Lysis-Lysogeny Decisions in Gram-Positive Phages. *Annu Rev Microbiol.* 2021;75:563–81. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/content/journal/10.1146/annurev-micro-033121-020757>
- [37]. Baquero F, Coque TM, Galán JC, Martínez JL. The Origin of Niches and Species in the Bacterial World. *Front Microbiol.* 2021;12:1–13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2021.657986/full>
- [38]. Spence AR, Tingley MW. The challenge of novel abiotic conditions for species

undergoing climate-induced range shifts. *Ecography (Cop)*. 2020;43(11):1571–90. Disponible en:

<https://nsojournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ecog.05170>

[39]. Maranger R, Bird DF. Viral abundance in aquatic systems: A comparison between marine and fresh waters. *Mar Ecol Prog Ser*. 1995;121(1–3):217–26. Disponible en:

<https://www.int-res.com/abstracts/meps/v121/meps121217>

[40]. Hendrix RW. Bacteriophages: Evolution of the Majority. *Theor Popul Biol*. 2002;61(4):471–80. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004058090291590X>

[41]. Breitbart M, Wegley L, Leeds S, Rohwer F, Schoenfeld T. Phage Community Dynamics in Hot Springs. *Appl Environ Microbiol*. 2004;70(3):1633–1640. Disponible en:

<https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/aem.70.3.1633-1640.2004>

[42]. Prigent M, Leroy M, Confalonieri F, Dutertre M, DuBow MS. A diversity of bacteriophage forms and genomes can be isolated from the surface sands of the Sahara Desert. *Extremophiles*. 2005;9(4):289–96. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00792-005-0444-5>

[43]. Breitbart M. Marine viruses: Truth or dare. *Ann Rev Mar Sci*. 2012;4:425–48. Disponible en:

<https://www.annualreviews.org/content/journal/s/10.1146/annurev-marine-120709-142805>

[44]. Katara A, Chand S, Chaudhary H, Chaudhry V, Chandra H, Dubey RC. Evolution and applications of Next Generation Sequencing and its intricate relations with chromatographic and spectrometric techniques in modern day sciences. *J Chromatogr Open*. 2024;5(February):100121. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.jcoa.2024.100121>

[45]. Way GP, Greene CS, Carninci P, Carvalho BS, de Hoon M, Finley S, *et al*. A field guide to cultivating computational biology. *PLoS Biol*. 2021;19(10):1–14. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.3001419>

[46]. Huang D, Xia R, Chen C, Liao J, Chen L, Wang D, *et al*. Adaptive strategies and ecological roles of phages in habitats under physicochemical stress. *Trends Microbiol*. 2024;32(9):902–16. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.tim.2024.02.002>

[47]. Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;8(3):162. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5547374/>

[48]. Clokie MRJ, Millard AD, Letarov A V., Heaphy S. Phages in nature. *Bacteriophage*. 2011;1(1):31–45. Disponible en:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/bact.1.1.14942>

[49]. Clokie MRJ, Shan J, Bailey S, Jia Y, Krisch HM, West S, *et al*. Transcription of a “photosynthetic” T4-type phage during

infection of a marine cyanobacterium. *Environ Microbiol.* 2006;8(5):827–35. Disponible en: <https://enviromicro-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1462-2920.2005.00969.x>

[50]. Carroll D, Daszak P, Wolfe ND, Gao GF, Morel CM, Morzaria S, *et al.* The Global Virome Project. *Science.* 2018;359(6378):872–4. Disponible en: [https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.aap7463?casa\\_token=bL4\\_fcYD14YAAA\\_AA%3AqrFpel12TGe3f9iQSCnQ4ae9essPXLfcoqDjGW-oVPc0cLjifQD5u1eTJbaiMKM7zW5q6SGCsj0c0JNx](https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.aap7463?casa_token=bL4_fcYD14YAAA_AA%3AqrFpel12TGe3f9iQSCnQ4ae9essPXLfcoqDjGW-oVPc0cLjifQD5u1eTJbaiMKM7zW5q6SGCsj0c0JNx)

[51]. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2013;98(6):236–8. Disponible en: <https://ep.bmj.com/content/98/6/236.short>

[52]. Puxty RJ, Millard AD. Functional ecology of bacteriophages in the environment. *Curr Opin Microbiol.* 2023;71:102245. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2022.102245>

[53]. Rybicka I, Kaźmierczak Z. The human phageome: niche-specific distribution of bacteriophages and their clinical implications. *Applied and Environmental Microbiology.* 2025; 9(6): 91:e01788-24. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aem.01788-24>

[54]. Alkhalil SS. The role of bacteriophages in shaping bacterial composition and diversity in the human gut. *Front Microbiol.* 2023;14:1–15. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiol>

[ogy/articles/10.3389/fmicb.2023.1232413/full](https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1232413/full)

[55]. Baaziz H, Baker ZR, Franklin HC, Hsu BB. Rehabilitation of a misbehaving microbiome: phages for the remodeling of bacterial composition and function. *iScience.* 2022;25(4):104146. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104146>

[56]. Asokan G V., Ramadhan T, Ahmed E, Sanad H. WHO global priority pathogens list: A bibliometric analysis of medline-pubmed for knowledge mobilization to infection prevention and control practices in Bahrain. *Oman Med J.* 2019;34(3):184–93. Disponible en: <https://www.omjournal.org/articleDetails.aspx?coType=1&aId=2452>

[57]. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Bacterial antibiotic resistance: the most critical pathogens. *Pathogens.* 2021;10(10):1–14. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-0817/10/10/1310>

[58]. Naghavi M, Vollset SE, Ikuta KS, Swetschinski LR, Gray AP, Wool EE, *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet.* 2024;404(10459):1199–226. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)01867-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)01867-1/fulltext)

[59]. Naddaf BM. Antibiotic resistance could cause 40 million deaths by 2050. *Nature.* 2024;633:747-748. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-024-03033-w.pdf>

[60]. Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat*



Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9(2):88–96.  
Disponible en:  
<https://www.nature.com/articles/nrgastro.2011.244>

[61]. Bassetti M, Poulakou G, Ruppe E, Bouza E, Van Hal SJ, Brink A. Antimicrobial resistance in the next 30 years, humankind, bugs and drugs: a visionary approach. Intensive Care Med. 2017;43(10):1464–75. Disponible en:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-017-4878-x>

[62]. Pirnay JP. Phage Therapy in the Year 2035. Front Microbiol. 2020;11:1–8. Disponible en:  
<https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2020.01171/full>

[63]. Skurnik M, Alkalay-Oren S, Boon M, Clokie M, Sicheritz-Pontén T, Dąbrowska K, *et al.* Phage therapy. Nat Rev Methods Prim. 2025;5(1):1–21. Disponible en:  
<https://www.nature.com/articles/s43586-024-00377-5>

[64]. Singh UB, Kumar R, Singh HB. Detection, Diagnosis and Management of Soil-borne Phytopathogens. Detect Diagnosis Manag Soil-borne Phytopathogens. 2023. Disponible en:  
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-981-19-8307-8.pdf>

[65]. Lowe-Power TM, Khokhani D, Allen C. How *Ralstonia solanacearum* Exploits and Thrives in the Flowing Plant Xylem Environment. Trends Microbiol. 2018;26(11):929–42. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.06.002>

[66]. Guadarrama-Pérez VH, Juárez-González VR, Guadarrama-Pérez O, Alegría-Herrera EY, Rivera-Corona JL, Hernández-Romano J. Mecanismos involucrados en el sistema tripartita planta-bacteria-fago de *Ralstonia solanacearum*. Alianzas y Tendencias BUAP. 2025;10(37):64–83. Disponible en:  
<https://www.aytbuap.mx/aytbuap-1037/mecanismos-involucrados-en-el-sistema-tripartita-planta-bacteria-fago>

[67]. Abril AG, Carrera M, Notario V, Sánchez-Pérez Á, Villa TG. The Use of Bacteriophages in Biotechnology and Recent Insights into Proteomics. Antibiotics. 2022;11(5). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/5/653>

[68]. Al-Hindi RR, Teklemariam AD, Alharbi MG, Alotibi I, Azhari SA, Qadri I, *et al.* Bacteriophage-Based Biosensors: A Platform for Detection of Foodborne Bacterial Pathogens from Food and Environment. Biosensors. 2022;12(10):1–22. Disponible en:  
<https://www.mdpi.com/2079-6374/12/10/905>

[69]. Imran A, Shehzadi U, Islam F, Afzaal M, Ali R, Ali YA, *et al.* Bacteriophages and food safety: An updated overview. Food Sci Nutr. 2023;11(7):3621–30. Disponible en:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/fsn3.3360>

[70]. Ramos-Vivas J, Superio J, Galindo-Villegas J, Acosta F. Phage therapy as a focused management strategy in aquaculture. Int J Mol Sci. 2021;22(19). Disponible en:  
<https://www.mdpi.com/1422->

[0067/22/19/10436](https://doi.org/10.1007/s11783-020-1378-y)

[71]. Ji M, Liu Z, Sun K, Li Z, Fan X, Li Q. Bacteriophages in water pollution control: Advantages and limitations. *Front Environ Sci Eng.* 2021;15(5). Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11783-020-1378-y>

[72]. Runa V, Wenk J, Bengtsson S, Jones B V.,

Lanham AB. Bacteriophages in Biological Wastewater Treatment Systems: Occurrence, Characterization, and Function. *Front Microbiol.* 2021;12: fmicb.2021.730071. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2021.730071/full>