

Artículo original

Bacteriófagos y fagoterapia: alternativa en la era de la resistencia antimicrobiana

Bacteriophages and phage therapy: an alternative in the era of antimicrobial resistance

✉ Martha Josefina Vives-Flórez

Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia

Artículo de posesión como miembro correspondiente de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Resumen

Los bacteriófagos, o fagos, son virus que infectan exclusivamente bacterias. Desde mediados del siglo pasado han ayudado a los científicos a esclarecer preguntas fundamentales de la biología, como la naturaleza de la molécula que codifica los rasgos hereditarios, el reconocimiento enzimático de secuencias de ADN específicas, el proceso de replicación del ADN, la secuenciación del ADN, la regulación génica y los operones, entre otras. Hoy en día, debido a la creciente problemática de la resistencia a los antimicrobianos (RAM), ha resurgido el interés por su papel como controladores de poblaciones bacterianas causantes de infecciones, que ciertamente fue el primero que se les atribuyó al ser descubiertos y que se conoce con el nombre de fagoterapia. Este artículo presenta el estado actual del conocimiento sobre la biología básica de los bacteriófagos en lo pertinente a su aplicación en fagoterapia, la visión contemporánea de las interacciones fago-bacteria, así como los avances y retos para la fagoterapia en una sociedad amenazada por la resistencia antimicrobiana.

Palabras clave: Bacteriófago; Fagoterapia; Resistencia antimicrobiana; Una sola salud.

Abstract

Bacteriophages, also known as phages, are viruses that infect bacteria exclusively. Since the mid-20th century, they have assisted scientists in elucidating fundamental questions in biology, such as the nature of the molecule that encodes hereditary traits, the enzymatic recognition of specific DNA sequences, the process of DNA replication, DNA sequencing, gene regulation and operons, among others. Today, due to the growing issue of antimicrobial resistance (AMR), there is a renewed interest in their role as regulators of bacterial populations responsible for infections, a role attributed to them upon their discovery and known as phage therapy. This article presents the current state of knowledge regarding the basic biology of bacteriophages relevant to their application in phage therapy, the contemporary understanding of phage-bacteria interactions, as well as the advances and challenges facing phage therapy in a society threatened by antimicrobial resistance.

Keywords: Bacteriophage; Phage therapy; Antimicrobial resistance; One health.

Introducción

Bacteriófagos, ¿entidades o microorganismos?

Los bacteriófagos son virus que infectan bacterias. Fueron descritos formalmente como entidades biológicas por Twort en 1915 y nombrados por d'Herelle en 1917 (**Duckworth**, 1976). El nombre evidencia la falta de conocimiento del momento sobre su biología (bacterium: bacteria + φαγεῖν, fagein: comer), ya que ningún virus ingiere a sus células hospedadas. La discusión sobre la naturaleza de los virus (¿entidad, organismo?) pasó a un plano secundario para la mayoría de los académicos e investigadores especializados

Citación: Vives-Flórez MJ.
Bacteriófagos y fagoterapia:
alternativa en la era de la resistencia
antimicrobiana. Revista de la Academia
Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas
y Naturales. 50(194):25-40, enero-marzo
de 2026. doi: <https://doi.org/10.18257/raccefn.3328>

Editor: Elizabeth Castañeda

Correspondencia:
Martha Josefina Vives-Flórez;
mvives@uniandes.edu.co

Recibido: 18 de octubre de 2025

Aceptado: 13 de noviembre de 2025

Publicado en línea: 19 de enero de 2026



Este artículo está bajo una licencia de
Creative Commons Reconocimiento-
NoComercial-Compartir Igual 4.0
Internacional

en el área y hoy se les define como parásitos obligados de las bacterias. Más aún, revisiones recientes extienden el concepto y consideran a los virus como simbioses de sus respectivas células. En el caso de los bacteriófagos este cambio de visión se basa en fenómenos como la incorporación de material genético proveniente de otras bacterias mediante transducción; la protección frente a otros virus por exclusión de superinfección; la inducción de formación de biopelículas; la eliminación de competidores, la liberación de sus nutrientes y su aprovechamiento por parte de las células sobrevivientes, y la conversión lisogénica, proceso en el que el genoma viral insertado en el genoma bacteriano le confiere nuevas propiedades al hospedero, entre ellas, la síntesis de factores de virulencia y toxinas (Vives, 2025).

Las características generales de los bacteriófagos son las mismas que las de todos los virus: especificidad en cuanto al hospedero (incluso al nivel de cepa), enorme diversidad y una sorprendente abundancia y ubicuidad. La información sobre la diversidad de los virus ha crecido en los últimos años. Por ejemplo, el reporte del Comité Internacional de Taxonomía de Virus (International Committee on Taxonomy of Viruses-ICTV; <https://ictv.global/>) de agosto de 2022 incluyó 10.434 especies virales (Relich & Loeffelholz, 2023). En 2023 el número de especies alcanzó 14.690 (Zerbini *et al.*, 2025). Sin embargo, diversos estudios metagenómicos y metatranscriptómicos presentan una imagen mucho más amplia de la virosfera, con 2,9 millones de unidades taxonómicas operacionales virales (vOTUS) (Pye *et al.* 2024), lo que evidencia la necesidad de mayores recursos y datos para la comprensión del mundo viral.

En los últimos años también se definieron los niveles taxonómicos superiores de los virus. Hoy el ICTV reconoce la existencia de siete *realms* virales (Tabla 1); los *realms* son equivalentes a los dominios para los organismos celulares. Los fagos se encuentran en cinco de los *realms*. La gran mayoría de los fagos aislados pertenecen al

Tabla 1. *Realms* y bacteriófagos modelo

<i>Realm</i>	Genoma	Características distintivas	Morfología del virión	Familias y bacteriófagos representativos
<i>Duplodnaviria</i>	dsADN	Proteína mayor de cápside con plegamiento HK97	Binaria	Clase <i>Caudoviricetes</i> (fago Lambda), <i>Straboviridae</i> (fago T4), <i>Autotranscriptaviridae</i> (fago T7)
<i>Varidnaviria</i>	dsADN	Proteína mayor de cápside con doble rollo de gelatina (jelly-roll)	Cúbica	<i>Tectiviridae</i> (PED1), <i>Corticoviridae</i> (PM2)
<i>Monodnaviria</i>	ssADN	Superfamilia endonucleasa HUH	Cúbica, helicoidal	<i>Microviridae</i> (φX174), <i>Inoviridae</i> (M13).
<i>Riboviria</i>	ssARN o dsARN	ARN polimerasa dependiente de ARN o transcriptasa reversa	Cúbica	<i>Fiersviridae</i> (MS2, QB), <i>Cystoviridae</i> (Φ6)
<i>Adnaviria</i>	dsADN	Proteína mayor de cápside distintiva alfa-helicoidal	Helicoidal	Sin bacteriófagos identificados; solo virus del dominio <i>Archaea</i>
<i>Ribozyviria</i>	ssARN circular	Codifican ribozima. Dependiente de virus auxiliar	Usa la cápside del virus auxiliar	Sin bacteriófagos identificados. Virus satélite (hepatitis D virus)
<i>Singelaviria</i>	ADNds	Proteína mayor de cápside de un solo rollo de gelatina (jelly-roll)	Cúbica	<i>Matsushitaviridae</i> (fago IN93 de <i>Thermus</i>), virus del dominio <i>Archaea</i> .

ds: cadena doble; ss: cadena sencilla. La tabla se construyó con base en la información disponible en ICTV (2025). Traducido de Vives (2025)

realm Duplodnaviria, fagos con morfología binaria (presencia de cápside icosaédrica y cola filamentosa) y dsADN como material genético, agrupados en 4.863 especies (Pye *et al.* 2024).

En cuanto a su abundancia, los virus son las entidades u organismos más numerosos de la biosfera, con una estimación de 10^{31} partículas virales, dominados por virus de procariotes y una relación estimada de virus a microorganismos de 10:1 (Mushegian, 2020). Los bacteriófagos se encuentran en aguas costeras y en mar abierto, en agua marina de la superficie y a grandes profundidades, en hielo y sedimentos oceánicos, lagos y ríos, manantiales volcánicos, aguas residuales, heces animales, suelos, alimentos, y en el microbioma de todos los organismos (Brüssow & Kutter, 2005), por lo que el “fagoverso” representa el mayor reservorio de diversidad genética conocido (Valencia-Toxqui & Ramsey, 2024).

Los morfología de los viriones de los fagos fue por mucho tiempo una característica esencial para su identificación y clasificación (Valencia-Toxqui & Ramsey, 2024). Aunque hoy la información genómica tiene preponderancia, la descripción morfológica sigue siendo utilizada y reportada por los investigadores, dadas sus formas carismáticas y la emoción de observar el microorganismo con el que se trabaja. La observación se realiza por medio de microscopía electrónica de transmisión y permite la identificación de estructuras de viriones con simetría cúbica, helicoidal, binaria (fagos con cola) o pleomórfica, además de la descripción de ultraestructuras como fibras caudales, espículas, envolturas, entre otras (Figura 1). Es importante anotar que no existe un gen universalmente presente en los virus, es decir, no hay un equivalente del gen 16S ARNr de los procariotes. De hecho, los genomas de los fagos son modulares y exhiben mosaicismo, es decir, cada genoma presenta módulos o grupos de genes en sintenia compartidos con otros genomas pero en combinaciones diferentes de dichos módulos (Keen, 2015). El tamaño de los genomas de la mayoría de los bacteriófagos varía entre 3,4 kb y 175 kb, aunque también se han descubierto fagos llamados jumbo, con genomas mayores a 200 kb. Estos últimos poseen más genes con mayor diversidad e independencia del hospedero, incluidos genes para la replicación del ADN. En cuanto al tamaño de los viriones, el fago modelo, el Lambda, tiene una cápside de 50-60 nm, mientras que los fagos jumbo tienen cápsides de 100 nm, necesarias para acomodar genomas más grandes (Harding *et al.*, 2023).

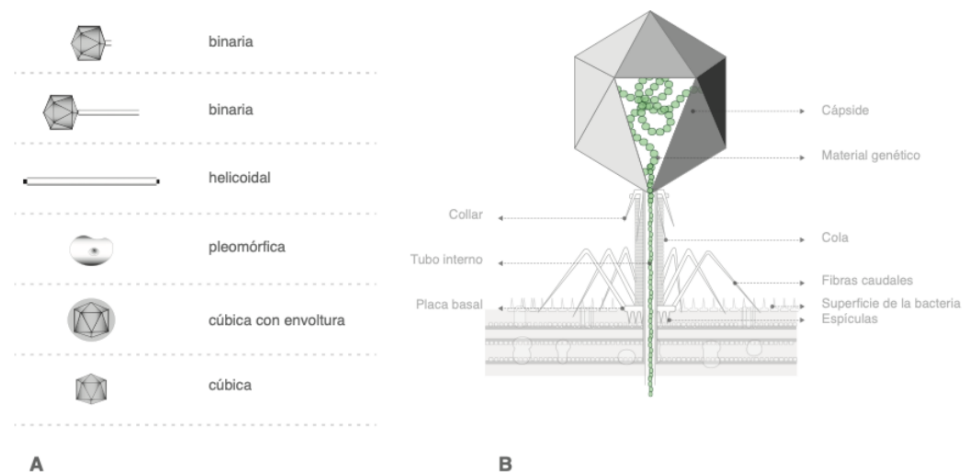


Figura 1. Morfologías y estructuras de los viriones en bacteriófagos. **A.** Morfologías y simetrías de los viriones. Se muestran diagramas de viriones con simetrías binaria (con cápside y cola), helicoidal (fagos filamentosos), pleomórfica, cúbica (cápside icosaédrica) y cúbica con envoltura. **B.** Estructuras presentes en los viriones de fago T4, modelo para fagos de simetría binaria

Ciclos de vida e interacciones con las bacterias

Los primeros investigadores de los fagos dedicaron sus esfuerzos a la comprensión de sus interacciones con las células, especialmente los ciclos de infección, ya que los virus podían cambiar el comportamiento bacteriano y así manipularlo en su propio beneficio (Ellis & Delbrück, 1939).

Los ciclos de vida de los bacteriófagos son diversos y complejos (Figura 2). Inicialmente se describieron el ciclo lítico (de fagos virulentos) y el lisogénico (de fagos temperados), siendo los fagos T4 y Lambda sus respectivos modelos (Ptashne, 2004;

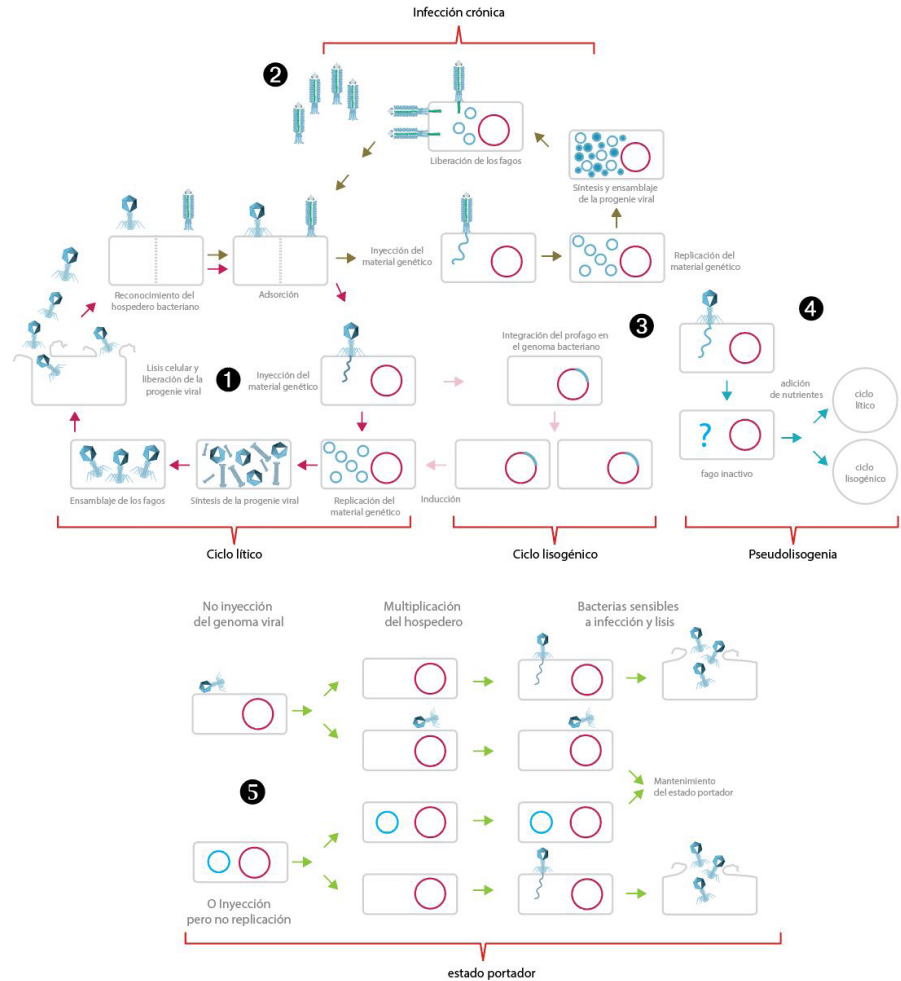


Figura 2. Ciclos de vida de los bacteriófagos. **1.** Lítico (flechas rojas): el bacteriófago infecta una célula bacteriana, toma el control de su maquinaria para producir nuevas partículas virales e induce la lisis de la célula, liberando así los nuevos virus que podrán infectar a las bacterias cercanas (fago modelo T4). **2.** Infección crónica (flechas cafés): el fago infecta la bacteria y produce continuamente nuevas partículas virales sin ocasionar la muerte de la célula; la liberación de nuevos viriones ocurre por extrusión, permitiendo la coexistencia con la bacteria huésped (fago modelo M13). **3.** Lisogénico (flechas rosadas): el fago integra su ADN en el genoma bacteriano, convirtiéndose en profago; el ADN viral se replica junto con el ADN del hospedero; bajo ciertas condiciones, el profago puede activarse para iniciar el ciclo lítico (fago modelo Lambda). **4.** Pseudolisogénico (flechas azules): aún se desconocen muchos aspectos de este ciclo; el ciclo de infección se detiene temporalmente; el ADN del fago permanece en la célula hospedera (probablemente sin integrarse en el genoma bacteriano). **5.** Estado portador (flechas verdes): aún se desconocen los detalles de este ciclo; el fago y la bacteria coexisten y se han propuesto varios mecanismos: fagos adheridos a la superficie de la bacteria; genoma de fagos en el citoplasma sin replicarse o integrarse, o viriones en el interior de la bacteria sin causar lisis (fago modelo Phi6).

Guttman et al., 2005), lo que los convirtió en contenido obligatorio de los libros de texto y las clases de biología, bacteriología, virología y sobre los mecanismos de transferencia horizontal de los genes. Sin embargo, pronto se evidenció que el espectro de posibles interacciones entre un virus y una bacteria era más amplio. Así, a pesar de las limitaciones en las definiciones y la comprensión de los procesos, se describieron la infección crónica, el estado portador y la pseudolisogenia.

En la infección crónica, las partículas virales se excretan continuamente al exterior a través de la membrana celular, sin matar la célula hospedera y el genoma viral puede integrarse al genoma celular o permanecer en el citoplasma como un episoma. Un ejemplo de infecciones crónicas son la del fago M13, fago filamentosos de ssADN que infecta *Escherichia coli*, y la del fago pleomórfico L2 con genoma de dsADN, que infecta *Acholeplasma laidlawii*.

El estado portador se ha descrito para los fagos de ARN como la infección persistente en que las partículas del fago se producen y acumulan en el citoplasma de la célula hospedera (fago phi6 dsARN de *Pseudomonas syringae* y fago LeviOr01 ssARN de *P. aeruginosa*). La población de portadores está compuesta por una mezcla de células que producen fagos y células susceptibles no portadoras (**Pourcel et al.**, 2017).

La pseudolisogenia es aún tema de debate y en algunos casos su descripción corresponde a la del estado portador (**Siringan et al.**, 2014). Lo que se sabe es que la replicación del fago se detiene durante o después de la entrada del genoma al citoplasma bacteriano, aunque el proceso de infección también puede detenerse en una etapa posterior. Se ha propuesto que la detención en el ciclo viral es consecuencia de estados de inanición bacteriana e incluso se ha reportado en el arquetipo de fago virulento de *E. coli*, el T4 (**Mäntynen et al.**, 2021).

Breve historia de la fagoterapia

Dada la capacidad de los fagos virulentos de matar eficientemente sus bacterias hospederas, la fagoterapia surgió como una alternativa para el control de bacterias patógenas. Tanto Twort como d'Herelle se interesaron inmediatamente en el potencial terapéutico de los fagos, pero solo d'Herelle pudo continuar las investigaciones (**Guzmán**, 2015).

El primer uso documentado fue para el tratamiento de la disenteria bacteriana (**Figura 3**) en estudios que se llevaron a cabo en el Hôpital des Enfants-Malades en París, en 1919, bajo la supervisión clínica del profesor Victor-Henri Hutinel, jefe del servicio pediátrico del hospital. Todos los niños tratados se recuperaron completamente. En 1921, Richard Bruynoghe y Joseph Maisin trataron pacientes con infecciones cutáneas estafilocócicas con resultados positivos (**Prada-Peñaranda et al.**, 2015). d'Herelle trató exitosamente a pacientes con peste bubónica en Alejandría, Egipto, en 1925, y otros afectados por cólera en India en 1927. Aunque hubo experiencias sorprendentemente positivas, también hubo múltiples fallas terapéuticas (**Eaton & Bayne-Jones**, 1934). Asimismo, hubo una enorme controversia sobre la naturaleza biológica de los fagos e importantes figuras como Jules Bordet, ganador del premio Nobel y director del Instituto Pasteur en Bruselas, argumentaron que el control bacteriano descrito por Twort y d'Herelle se debía a la actividad de enzimas y no de virus (**Bordet**, 1931).

A pesar de las discusiones sobre la biología de los fagos, en las décadas de 1930 y 1940 se publicaron múltiples experiencias sobre su uso para el tratamiento de infecciones en Estados Unidos de América y Canadá. Varias compañías en Estados Unidos produjeron preparaciones de fagos, como Eli Lilly, E. R. Squibb and Sons, y la división Swan-Myers de Laboratorios Abbott. El mismo d'Herelle produjo preparados comerciales de fagos en su laboratorio comercial Laboratoire de Bactériophage, en París, Francia (**Sulakvelidze & Kutter**, 2005).

El interés en la fagoterapia decayó principalmente por la carencia de protocolos estandarizados para aplicarla y el uso inadecuado de los fagos, especialmente a causa del interés comercial de las compañías. La falta de conocimiento de la biología de estos

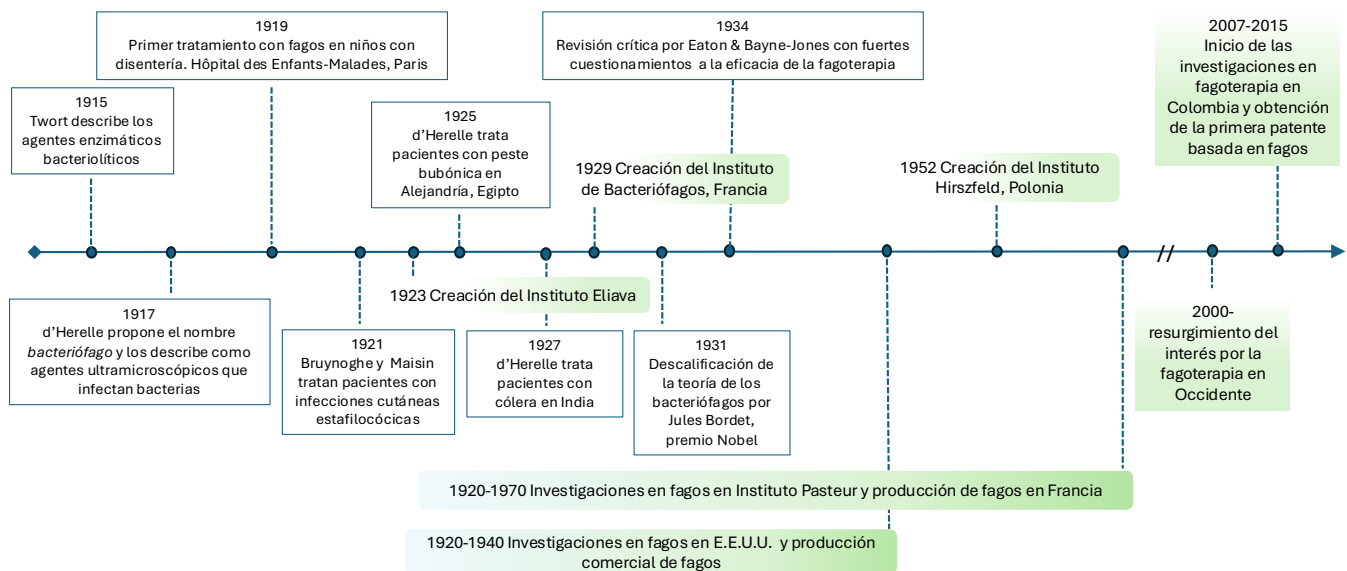


Figura 3. Línea de tiempo de los eventos importantes en la historia de la fagoterapia

virus acentuó los problemas de estabilidad y reproducibilidad y, con el surgimiento de los antibióticos en los años 40, la fagoterapia desapareció de la terapéutica y la investigación en occidente. Entre tanto, en la Unión Soviética y los países del este de Europa la fagoterapia continuó utilizándose y es posible que su asociación con la “medicina soviética” y el contexto político hayan contribuido a la pérdida de interés de Occidente en los fagos como alternativa. Infortunadamente no hubo literatura disponible durante muchos años, o la que trascendía no se consideraba suficientemente rigurosa para los estándares de la ciencia occidental (Abedon *et al.*, 2011).

Sin embargo, algunas empresas continuaron produciendo y comercializando preparados de fagos en occidente. El Instituto Pasteur en Francia produjo fagos hasta mediados de los años 70 del siglo pasado. En Egipto se usaron fagos para el control de infecciones causadas por *P. aeruginosa* hasta los años 90 del siglo XX. Saphal, compañía farmacéutica de Vevey, Suiza, produjo varias mezclas y formulaciones con fagos que algunos planes de seguros de salud cubrían. Curiosamente, en Estados Unidos se usaron preparados de fagos para el control de infecciones en animales causadas por *Staphylococcus* sp. (conocido como SPL, por la sigla en inglés de *Staph Phage Lysate*), y se realizaron ensayos con estos preparados en personas con resultados exitosos, como lo documentaron Salmon y Symonds en 1963 y otros investigadores posteriores. En ese momento, los efectos fueron atribuidos a la estimulación del sistema inmune y ni siquiera se evaluó la concentración de fagos infectivos (Sulakvelidze & Kutter, 2005). Elizabeth Kutter, defensora de los fagos y su poder terapéutico en Estados Unidos (Clokje & Kutter, 2020), evaluó varias muestras de SPL y confirmó la presencia de fagos activos anti-*S. aureus* en altas concentraciones, sugiriendo su participación en el control de las infecciones (Abedon *et al.*, 2011). Cientos de artículos, resúmenes, protocolos y tesis doctorales se publicaron en los países de la antigua Unión Soviética, y algunos fueron presentados en revisiones en inglés. Sin embargo, muchos de ellos carecían de controles apropiados o de información crítica para respaldar las conclusiones, por lo que no fueron tenidos en cuenta en occidente.

Entre las instituciones más importantes relacionadas con la investigación y la producción de fagos terapéuticos que aún siguen activas, se cuentan el Instituto Eliava de la Academia de Ciencias en Tbilisi, Georgia, y el Instituto Hirsfeld de Inmunología y Terapia Experimental de la Academia de Ciencias en Wrocław, Polonia. El Instituto Eliava (<https://eliava-institute.org/en>) fue fundado en 1923 por Giorgi Eliava, bacteriólogo

originario de Georgia, y Felix d'Herelle. Tristemente, Eliava fue arrestado en 1937 por la agencia estalinista antecesora de la KGB, juzgado como “enemigo del pueblo” y ejecutado. Después de esto, d'Herelle nunca regresó a Georgia (**Sulakvelidze et al.**, 2001). El instituto Eliava sobrevivió a los vaivenes políticos y hoy en día es reconocido como líder mundial en el desarrollo de preparados para fagoterapia humana. El Instituto Hirszfeld (<https://hirszfeld.pl/en/structure/iitd-pan-medical-center/phage-therapy-unit/>) fue creado en 1952 y ha entregado preparados de fagos a diferentes hospitales en Polonia para tratamiento de pacientes desde la década de 1970 (**Häusler**, 2008). En 2005 abrió la Unidad de Fagoterapia (Phagotherapy Unit, TU) y provee fagos bajo las estrictas regulaciones europeas para su uso.

Resistencia antimicrobiana y resurgimiento en occidente del interés por la fagoterapia

Con el aumento de cepas bacterianas multirresistentes, el interés por la fagoterapia se ha renovado en el mundo occidental como alternativa para tratar infecciones. En 2013 el Foro Económico Mundial lanzó la alarma sobre el problema de la resistencia bacteriana, y el año siguiente la Organización Mundial de la Salud hizo eco de la urgencia de desarrollar estrategias para el control de las bacterias resistentes a los antimicrobianos (RAM). La diseminación de la resistencia se asocia con problemas de gran magnitud como el aumento de la mortalidad, la morbilidad y los costos de la atención médica (**Antimicrobial Resistance Collaborators**, 2022).

Comparada con la terapia con antibióticos, la fagoterapia ofrece varias ventajas (**Prada-Peñaranda et al.**, 2015):

- a. El número de fagos crece dada su capacidad de replicación; si encuentran bacterias sensibles, se multiplican en el sitio de infección. Los antibióticos requieren múltiples dosis para lograr el control de las bacterias.
- b. Gracias a su capacidad de mutar, siempre es posible encontrar nuevos fagos que infecten variantes bacterianas resistentes. Los antibióticos por su parte, son moléculas fijas.
- c. El tratamiento con bacteriófagos no genera efectos secundarios no deseados para humanos, animales o plantas, mientras que los antibióticos pueden causar alergias, desórdenes intestinales, infecciones secundarias y otros efectos adversos.
- d. La selección de un nuevo fago es un procedimiento relativamente rápido y económico, cuyas fases a escala de laboratorio se pueden completar en término de meses, en tanto que el desarrollo de un antibiótico toma años.
- e. La gran especificidad de los fagos es un aspecto ventajoso, pues limita el tratamiento a la bacteria causante de la infección, sin afectar la microbiota normal, y
- f. La eficacia contra bacterias multirresistentes y biopelículas (**Holguin et al.**, 2015; **Mukane et al.**, 2022; **Zurabov et al.**, 2023).

También hay desventajas, como la resistencia bacteriana a los fagos, la pérdida de infectividad, la conversión lisogénica, y hasta la misma especificidad, ya que limita el espectro de uso. Con el avance en el conocimiento de la biología de los fagos y los innumerables ensayos que demuestran su efectividad, hoy es posible superar estas dificultades.

En occidente existen desde hace varios años compañías que comercializan fagos o lisinas de fagos, como Intralix en Estados Unidos (<https://www.intralix.com/>) y Microos en los Países Bajos (<https://www.microos.com/>), pero su uso autorizado se restringe a aplicaciones en alimentos (**Prada-Peñaranda et al.**, 2015). El uso de fagos en humanos se ha realizado bajo los principios de la terapia compasiva, es decir, como último recurso cuando ya no existen más opciones aprobadas.

Entre las experiencias de terapia compasiva más conocidas se encuentran la de Tom Patterson en Estados Unidos, quien en 2016 se encontraba en coma por una infección causada por *Acinetobacter baumannii* multirresistente. Los fagos, usados como último recurso, salvaron la vida de Patterson (**Strathdee & Patterson**, 2019; **Lipman**, 2019; **Ireland**, 2023). La segunda experiencia, también muy conocida, es la de Isabelle Carnell-

Holdaway, adolescente con una infección por *Mycobacterium abscessus* resistente a antibióticos después del trasplante de sus dos pulmones derivado de la fibrosis quística que la aquejaba. En 2019, Isabelle fue tratada exitosamente con fagos modificados genéticamente (Dedrick *et al.*, 2019; Gallagher, 2019). El impacto de estas experiencias, además de la necesidad imperiosa de alternativas para el control de las bacterias RAM, se ha visto reflejado en mayores recursos para la investigación en fagoterapia (Dedrick *et al.*, 2023) y la creación de centros de investigación en fagos y fagoterapia en occidente, como el Pittsburg Phage Program, el Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics (IPAT) de la Universidad de California en San Diego, el Center for Phage Biology and Therapy de la Universidad de Yale, y el Becky Mayer Centre for Phage Research de la Universidad de Leicester, entre otros. En Bélgica los fagos se han usado en pacientes en el Queen Astrid Military Hospital bajo el modelo de preparación de fórmulas magistrales (Pirnay *et al.*, 2018). En Latinoamérica, la única experiencia documentada de fagoterapia en humanos corresponde al trabajo de Kinzbio en Montevideo, República de Uruguay, quien reportó el tratamiento en 2024 de varios pacientes con condiciones médicas como neumonía asociada a ventilación mecánica, infecciones de tracto urinario e infecciones de prótesis articulares (Martins, 2024).

Antes de Kinzbio y su modelo de medicina personalizada, se habían comercializado dos productos basados en fagos en Sur América, ambos en Argentina: el TotalFlora y el Acidofilofago del Laboratorio Roux-Ocefa (Tiseyra, 2019), cuya composición, según los etiquetados, incluía varios microorganismos probióticos y bacteriófagos contra *E. coli*, *Proteus sp.*, *Shigella dysenteriae*, *S. flexneri*, *Salmonella paratyphi A, B y C*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus sp.* Infortunadamente, no hay estudios clínicos o datos publicados sobre su efectividad. La compañía entró en crisis en 2016, en 2017 se reportó la suspensión de la producción de TotalFlora y Acidofilofago (Montiel, 2017), y en 2019 la empresa fue reestructurada. Según la información disponible en una página web (Dobrifarm, s.f.), Acidofilofago sigue siendo comercializado por este laboratorio en Argentina.

También en Argentina, en una interesante aplicación de la biología básica de los fagos y las herramientas de modificación genética, el equipo de investigadores liderados por Mariana Piuri desarrolla la detección de *Mycobacterium tuberculosis* en muestras clínicas con fluoromicobacteriófagos, con ventajas claras en el tiempo necesario para el diagnóstico, la detección de resistencia a antibióticos, y la diferenciación de células viables (Rondón *et al.*, 2018; Geller, 2025).

Fagos y fagoterapia en Colombia

Según una revisión de literatura realizada en 2008, en Colombia no hay antecedentes de investigaciones con bacteriófagos en el contexto de la fagoterapia y de su biología básica (Gómez & Vives, 2009), y hasta la fecha los fagos no se han aplicado en salud humana.

El Grupo de Microbiología Ambiental y Bioprospección de la Universidad de los Andes (categoría A1, Ministerio de Ciencias) inició sus actividades con estudiantes que adelantaban sus trabajos de grado y tesis de maestría en el aislamiento de fagos activos contra *P. aeruginosa*, un importante patógeno nosocomial que en ocasiones deja a los profesionales de atención médica sin opciones terapéuticas dada su capacidad para acumular resistencias a múltiples antibióticos (Prada *et al.*, 2015, Holguin *et al.*, 2015). Sin embargo, en el camino fue evidente que llegar a la aplicación de fagos en personas tomaría muchos años, así como significativas inversiones en dinero y capacidad de gestión. Por lo tanto, los esfuerzos del grupo se enfocaron en el control de bacterias RAM en la producción de alimentos, especialmente en la producción de proteína animal, dado que es un sector económico esencial para la salud humana que utiliza antibióticos bajo la figura de promotores del crecimiento (Clavijo *et al.*, 2019). La racionalidad detrás de esta decisión se basó en la búsqueda de una estrategia para el control en el origen de una de las mayores fuentes de cepas bacterianas resistentes y genes de resistencia a los antibióticos.

El primer trabajo de investigación con bacteriófagos para el control de bacterias de importancia en producción animal adelantado por el grupo fue un estudio básico que exploró la coevolución antagonista entre fagos y *Vibrio* sp. Las bacterias son la segunda causa de mortalidad en criaderos de camarones, y *Vibrio* sp. es una de ellas. En esta industria el uso de antibióticos está restringido a unas pocas moléculas y las bacterias ya presentan resistencia a ellos, por lo que se requieren alternativas. Con la idea de entender cómo usar los fagos en este contexto y evitar la aparición de resistencia bacteriana a ellos, se reprodujo un famoso estudio que estableció que un fago y su bacteria hospedera establecen una relación coevolutiva antagonista, también conocida como la hipótesis de la reina roja o la carrera armamentista. En el modelo *Vibrio* sp. – fago no se observó coevolución antagonista. En cambio, se comprobó que con los fagos individuales (se probaron tres fagos) se seleccionaban rápidamente las bacterias resistentes y se disminuía su infectividad. Con el coctel de los tres fagos se retardó considerablemente la detección de aislamientos bacterianos resistentes y la infectividad de los fagos fue suficiente para superar las etapas en las que las larvas de camarones son más susceptibles a las infecciones bacterianas (**Barbosa et al.**, 2013).

De esta interacción exitosa con el sector productivo se derivó otro estudio con fagos contra *Bacillus licheniformis*, una bacteria patógena emergente en la industria camaronera que causaba brotes recurrentes y alta mortalidad en animales juveniles y reproductores. Su naturaleza recurrente y el sistema de manejo basado en tanques y mangueras hizo sospechar de la presencia de biopelículas, pero la formación de tales biopelículas no había sido reportada para esta especie bacteriana. Se logró establecer un nuevo sistema de cultivo que sí permitió la formación de la biopelícula, por demás muy compleja. Posteriormente se evaluó el efecto de los fagos sobre ella y se comprobó que estos retardaron su formación, pero no fueron capaces de eliminar la biopelícula ya formada (**Prada-Peñaranda et al.**, 2018).

En 2011 el grupo propuso un proyecto en colaboración con Corpoica (hoy, Agrosavia), para aislar y caracterizar bacteriófagos que controlaran una bacteria zoonótica que afecta de forma importante la industria de producción de alimentos en granjas avícolas: *Salmonella* sp. La colaboración fue muy productiva, ya que se pudo aprovechar la colección de cepas del grupo de Corpoica, que estaba perfectamente caracterizada al nivel de serotipos, un factor crítico en la taxonomía y patogénesis de *Salmonella* sp. Esto, sumado al conocimiento de Corpoica sobre la alta prevalencia y resistencia a antibióticos de la bacteria en diferentes eslabones de la cadena productiva (**Donado-Godoy et al.**, 2012a; **Donado-Godoy et al.**, 2012b). Cuando el proyecto recibió la financiación de Colciencias (hoy Ministerio de Ciencias), ya se había avanzado en el aislamiento de bacteriófagos para los serotipos prevalentes de mayor importancia en la cadena; los fondos recibidos permitieron desarrollar la investigación de manera exitosa y sentar bases sólidas para la línea de trabajo, que derivó en pruebas en el laboratorio, ensayos *in vivo* en sistemas controlados, y pruebas en campo bajo condiciones de producción comercial (**Clavijo et al.**, 2019a; **Holguín et al.**, 2019; **Hernández & Vives**, 2020; **Hernández et al.**, 2023). Los resultados demostraron no solo el efecto positivo de los fagos en el control de *Salmonella* sp. en granjas avícolas sino también su inocuidad en términos de los indicadores productivos de la granja (**Clavijo et al.**, 2019a) y en la estructura de la microbiota intestinal de los animales (**Clavijo et al.**, 2022).

En su conjunto, los trabajos con fagos de *Salmonella* sp. permitieron la creación de oportunidades de investigación para estudiantes de todos los niveles de formación, la generación de información en microbiología básica sobre la interacción de los fagos con su hospedero en aerobiosis y en anaerobiosis estricta, el aporte de evidencia sobre la efectividad de los fagos en escala productiva, y su real capacidad para reemplazar los antibióticos, contribuyendo así al control de la resistencia a los antimicrobianos bajo los principios de la iniciativa Una Sola Salud (*One Health*, <https://www.who.int/teams/one-health-initiative>).

A pesar de ser conscientes de las dificultades que enfrentarían los fagos en nuestro país para llegar a su uso en personas, los trabajos continuaron con la bacteria *Cutibacterium acnes* (antes *Propionibacterium acnes*), bajo la premisa de que lograr una aprobación para uso tópico podría ser más sencilla que para una aplicación sistémica. *C. acnes* habita la piel humana y se ha asociado con el acné, enfermedad inflamatoria de la piel. En 2013, durante el desarrollo de un trabajo de grado en Microbiología, se aislaron los primeros bacteriófagos, pero se hizo evidente la necesidad de incluir el factor de respuesta inmune inflamatoria en los estudios (Farfán *et al.*, 2022). En ese sentido, se evaluó la citotoxicidad de los fagos, libres y en liposomas, en cultivos celulares de queratinocitos (Torres *et al.*, 2023), y se demostró la capacidad de los fagos para reducir la citotoxicidad inducida por *C. acnes* (Farfán *et al.*, 2025), así como los ARNm de la citoquina proinflamatoria interleuquina 1b (datos no publicados), confirmando el potencial de la fagoterapia en futuras aplicaciones en la piel.

Afortunadamente, otros grupos de investigación de Colombia han iniciado trabajos experimentales con bacteriófagos. Con base en comunicaciones personales y en los artículos sobre estudios experimentales originales liderados por investigadores colombianos, se sabe que actualmente hay un grupo en la Universidad de Medellín (Moreno *et al.*, 2022; Contreras *et al.*, 2023), dos en la Universidad de Antioquia (Téllez-Carrasquilla *et al.*, 2024; Grisales-Vargas *et al.*, 2022), y uno en la Universidad EAFIT (Cuéllar-Gaviria *et al.*, 2023), según la búsqueda realizada en PubMed con las palabras “bacteriophages”, “phages”, “fagos” y “Colombia” (octubre 1 de 2025), búsqueda en la que se excluyeron artículos de revisión, reportes de análisis matemáticos, análisis *in silico* de genomas y metagenomas, y detección de colifagos como indicadores de la calidad del agua).

Transferencia del conocimiento en fagos

Además de las oportunidades para investigar, surgió en el grupo el interés por la transferencia de conocimiento, formalizada a través de la creación en 2014 del emprendimiento SciPhage S.A.S. y la obtención de la patente en Colombia para el cóctel de seis fagos SalmoFree® (Holguín *et al.*, 2015). El emprendimiento fue generosamente incubado por la Universidad de los Andes, con el apoyo decidido del entonces Vicerrector de Desarrollo y Egresados, Mauricio Sanz de Santamaría, el director de la naciente oficina de transferencia, Alfonso Parra, y de Diana Gaviria, de Connect Bogotá. Entre los principios fundacionales del emprendimiento se incluyó la generación de oportunidades de crecimiento personal y profesional para los egresados de carreras científicas, un propósito ambicioso pero necesario para el país, y el ecosistema de investigación e innovación para los jóvenes profesionales en busca de trabajos que tengan impacto. La patente fue concedida en Colombia, y más tarde en Estados Unidos y Brasil. La investigación básica y aplicada orientada a escalar los procesos continuó, demostrando la viabilidad del modelo de negocios propuesto (Clavijo *et al.*, 2019b; Torres-Acosta *et al.*, 2019).

En 2021 la patente en Colombia se licenció a nombre de SciPhage S.A.S. bajo la gerencia de Viviana Clavijo, MSc PhD. La empresa emergente modificó su composición de accionistas y ha logrado avanzar en la difícil ruta de los emprendimientos basados en ciencia y tecnología (EAN Universidad, 2025). En 2023 se inauguró la planta de producción de bacteriófagos, única en Colombia y una de las pocas en Latinoamérica (Lesmes-Díaz, 2023), la cual mantiene su colaboración con el sector académico para cumplir con la razón social del emprendimiento: entrega de soluciones sostenibles a los productores de alimentos del país. Así, SciPhage S.A.S. gestiona recursos, capacidades y conexiones para evaluaciones rigurosas de la efectividad de SalmoFree® en sistemas productivos, demostrando su inocuidad en gallinas ponedoras (Hernández *et al.*, 2024), el control de serotipos patógenos que afectan la producción de huevos, el incremento en la producción de huevos por animal, y la reducción efectiva del uso de antibióticos (Hernández *et al.*, 2025).

Los fagos contra *C. acnes* también han continuado en su ruta hacia la transferencia. En 2018 se concedió la patente de una formulación de fagos en liposomas (Baquero *et al.*, 2018), y en 2023 se solicitó la patente para fagos funcionalizados con una molécula activa para el tratamiento del acné (Camacho *et al.*, 2023). En el desarrollo de estos productos, el análisis de transferencia definió un camino diferente al de los fagos de *Salmonella* sp., esta vez basado en un enfoque colaborativo. Por ello, los esfuerzos se han enfocado en la interacción con expertos y empresas del sector dermocosmético para conocer los procesos regulatorios que aplican, analizar las mejores opciones e identificar socios para las pruebas necesarias y la salida al mercado.

En una esfera distinta de la transferencia del conocimiento, pero derivada del trabajo con los virus bacterianos, el grupo de Microbiología Ambiental y Bioprospección pudo poner al servicio del país su experiencia con la creación de la brigada de toma de muestras durante la pandemia de COVID-19 en el marco del proyecto COVIDA. Seis comprometidos investigadores y estudiantes se movilizaron por diferentes regiones del país para muestrear a la población asintomática, brindar capacitación a las entidades de salud y contener la dispersión del virus (Díaz, 2020a; Díaz, 2020b).

Desafíos y oportunidades para la fagoterapia

Hace 70 años las dificultades para la implementación de la fagoterapia eran numerosas, especialmente las relacionadas con el desconocimiento de aspectos clave de la biología de los fagos, de la interacción con sus hospederos y de los riesgos asociados. Aunque aún falta entender mucho sobre la “materia oscura” viral, su diversidad e impacto, la comunidad científica ha acumulado un gran conocimiento sobre algunos fagos con los que ya se pueden solucionar problemáticas importantes. Actualmente, la mayor dificultad que enfrenta la fagoterapia se centra en la falta de regulaciones; a pesar de su eficacia ya comprobada en muchos casos y las experiencias en diferentes contextos y geografías, la mayoría de los países aún no cuenta con las normas necesarias para el registro y control de formulaciones basadas en fagos, lo que se traduce en la falta de incentivos para que los fondos de inversión y el capital privado inviertan en su desarrollo y divulgación, ya que, sin un camino regulatorio claro, no es posible prever los riesgos y los plazos para el retorno de las inversiones.

Es importante considerar las condiciones socioeconómicas de países como Colombia en donde la inversión en ciencia, tecnología e innovación es limitada y, por la tanto, también su capacidad para desarrollar soluciones terapéuticas. Esto genera dependencia de los países desarrollados para el suministro de medicamentos y vacunas, poniendo en riesgo el cuidado de la salud de la población y la soberanía alimentaria, especialmente en situaciones de emergencia. Además, se estima que en países en vías de desarrollo el número de muertes asociadas a la resistencia de las bacterias a los antimicrobianos será mayor que en el resto del mundo. Por ello, los análisis de riesgos han llevado a la propuesta de la creación de bancos de bacteriófagos bajo el control de las autoridades de salud del Estado como una solución costo-efectiva para nuestros países (Nagel *et al.*, 2022).

Conclusiones

Considerando la diversidad biológica de los países en desarrollo, los bacteriófagos ofrecen valiosas oportunidades de aprovechamiento en beneficio de nuestros ecosistemas, del desarrollo económico sostenible, de la salud y el bienestar social, y del fortalecimiento científico. Ya sea en un modelo controlado por entidades estatales para su uso en medicina humana, o mediado por empresas para diversas aplicaciones, o en modelos alternos, se debe contar con personal en las entidades de control de salud animal, vegetal, ambiental y humana con la capacidad de evaluar técnicamente las nuevas alternativas sin sesgos que limiten el desarrollo de emprendimientos basados en el conocimiento y con la agencia y el respaldo institucionales para llevar a término las normatividades que regulen la salida al mercado de los desarrollos derivados de las investigaciones, con las salvaguardas debidas que protejan a todos los actores en el contexto de Una Sola Salud.

Los fagos pueden aplicarse en la producción de alimentos; en la salud animal, vegetal y humana; en el control de la contaminación de superficies clínicas y hospitalarias; en la prevención de infecciones causadas por dispositivos clínicos; en la detección temprana de la presencia de agentes infecciosos en diversos entornos, y en la modulación de la respuesta inmune en animales y personas. Su uso responsable permitirá convertir las promesas en realidades.

Permisos

Las investigaciones y avances aquí presentados se enmarcan en el Contrato de Acceso a Recursos Genéticos y sus Productos Derivados No. 327, Expediente RGE 0371, proyecto “Bioprospección de Bacteriófagos en Colombia para el control de Infecciones y Contaminaciones Bacterianas”.

Declaración de conflicto de intereses

La autora es la titular de varias patentes relacionadas con fagos y sus potenciales aplicaciones. También mantiene relaciones de colaboración con SciPhage S.A.S., emprendimiento científico que promueve la aplicación de los fagos en sistemas de producción animal. Hasta abril de 2021 hizo parte de la junta de accionistas de SciPhage S.A.S. y actualmente realiza asesorías y colaboraciones científicas con el emprendimiento.

Agradecimientos

Mis más sinceros y emotivos agradecimientos a los estudiantes, los verdaderos protagonistas del trabajo aquí descrito. A la increíble Betty Kutter, por su generosidad, ejemplo, y entrenamiento cuando enfrentamos la primera ronda de dificultades técnicas, y por presentarnos al maravilloso grupo internacional de investigadores en fagos. A los financiadores de los proyectos que nos permitieron avanzar en este fantástico camino de posibilidades: Colciencias, Banco Santander, Universidad de los Andes, Facultad de Ciencias de la Universidad de los Andes, American Society for Microbiology-ASM, y a los donantes anónimos. A Alfonso Castañeda (@castafeletti) por su rigurosa dedicación para la comprensión y elaboración de las figuras de este artículo. A la Universidad de los Andes por la incubación y el apoyo a las actividades de transferencia de conocimiento. A las mentoras que nos apoyaron, incentivaron, retaron y creyeron: Elizabeth Grose (la doctora), Jenny Dussán, Helena Groot, Elizabeth Castañeda y Gemma Reguera. A Alfonso Espinosa por el entusiasmo, las discusiones enriquecedoras y el tiempo generosamente dedicado a leer y comentar este manuscrito. A Josefina Flores y Martha Aguado de Vives, por el ejemplo, la fuerza y el apoyo incondicional. A Felipe y Sofi Echeverri, por la comprensión, la paciencia, el amor y el respaldo.

Referencias

- Abedon, S.T., Kuhl, S.J., Blasdel, B.G., Kutter, E.M.** (2011). Phage treatment of human infections. *Bacteriophage*, 1(2): 66-85. <https://doi.org/10.4161/bact.1.2.15845>
- Antimicrobial Resistance Collaborators.** (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 399: 629-655.
- Baquero, D., Prada, C., Suesca, E., Tabares, D.M., Vives, M.** Universidad de los Andes (2018). Composiciones tópicas que comprenden bacteriófagos que se encapsulan en liposomas. (Patente colombiana N° 55960). Superintendencia de Industria y Comercio, Colombia.
- Barbosa, C., Venail P., Holguín A.V., Vives M.J.** (2013) Evolutionary and coevolutionary interactions between bacteriophage VIP2 and a phage cocktail with *Vibrio harveyi* CV1. *Microbial Ecology*, 66(4): 897-905. <https://doi.org/10.1007/s00248-013-0284-2>
- Bordet, J.** (1931). Croonian Lecture: The Theories of the Bacteriophage. Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character, 107(752), 398-417. <http://www.jstor.org/stable/81422>
- Brüssow, H. & Kutter, E.** (2005). Phage Ecology. En E. Kutter, A. Sulakvelidze (Ed.) *Bacteriophages Biology and Applications* (pp. 129- 163). CRC Press.

- Camacho, L.T., Gamba, D., Vives, M.** (2023). Fago funcionalizado para el tratamiento del acné. (Solicitud de patente colombiana NC2023/0015253). Superintendencia de Industria y Comercio, Colombia.
- Clavijo, I.V., Baquero, D., Hernández, S., Farfán, J.C., Arias, J., Arévalo, A., Donado-Godoy, P., Vives Flores, M.** (2019a) Phage cocktail SalmoFREE® reduces *Salmonella* on a commercial broiler farm. *Poultry Science*, 98(10):5054-5063. <https://doi.org/10.3382/ps/pez251>
- Clavijo, V., Morales, T., Vives-Flores, M. J., Reyes-Muñoz, A.** (2022). The gut microbiota of chickens in a commercial farm treated with a *Salmonella* phage cocktail. *Scientific reports*, 12(1), 991. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04679-6>
- Clavijo, I., Torres, M., Vives, M., Rito-Palomares, M.** (2019b). Aqueous two-phase systems for the recovery and purification of phage therapy products: Recovery of *Salmonella* bacteriophage phi San23 as a case study. *Separation and Purification Technology*, 211: 322-329. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2018.09.088>
- Clokic, M. & Kutter, E.** (2020). An Interview with Elizabeth Kutter, PhD: The First Lady of Phage Research, Part 1. *PHAGE* (New Rochelle, N.Y.), 1(1): 10-15. <https://doi.org/10.1089/phage.2019.29003.int>
- Contreras, M.A., Serrano-Rivero, Y., González-Pose, A., Salazar-Uribe, J., Rubio-Carrasquilla, M., Soares-Alves, M., Parra, N.C., Camacho-Casanova, F., Sánchez-Ramos, O., Moreno, E.** (2023). Design and Construction of a Synthetic Nanobody Library: Testing Its Potential with a Single Selection Round Strategy. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(9), 3708. <https://doi.org/10.3390/molecules28093708>
- Cuellar-Gaviria, T.Z., García-Botero, C., Ju, K.-S., Villegas-Escobar, V.** (2023). The genome of *Bacillus tequilensis* EA-CB0015 sheds light into its epiphytic lifestyle and potential as a biocontrol agent. *Frontiers in Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1135487>
- Dedrick, R.M., Guerrero-Bustamante, C.A., Garlena, R.A., Russell, D.A., Ford, K., Harris, K., Gilmour, K.C., Soothill, J., Jacobs-Sera, D., Schooley, R.T., Hatfull, G.F., Spencer, H.** (2019). Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nature Medicine*, 25, 730-733. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0437-z>
- Dedrick, R.M., Smith, B.E., Cristinziano, M., Freeman, K.G., Jacobs-Sera, D., Belessis, Y., Whitney Brown, A., Cohen, K.A., Davidson, R.M., van Duin, D., Gainey, A., Garcia, C. B., Robert George, C. R., Haidar, G., Ip, W., Iredell, J., Khatami, A., Little, J. S., Malmivaara, K., McMullan, B.J., ... Hatfull, G.F.** (2023). Phage Therapy of Mycobacterium Infections: Compassionate Use of Phages in 20 Patients With Drug-Resistant Mycobacterial Disease. *Clinical infectious diseases*, 76(1), 103-112. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac453>
- Díaz, A.** (2020a). *Brigadas para buscar el virus*. Universidad de los Andes. <https://www.uniandes.edu.co/es/noticias/salud-y-medicina/brigadas-para-buscar-el-virus>
- Díaz, A.** (2020b). *Cazadores del virus en el Putumayo*. Universidad de los Andes. <https://www.uniandes.edu.co/es/noticias/comunidad/cazadores-del-virus-en-el-putumayo>
- Donado-Godoy, P., Clavijo, V., León, M., Tafur, M. A., Gonzáles, S., Hume, M., Alali, W., Walls, I., Lo Fo Wong, D. M., Doyle, M. P.** (2012a). Prevalence of *Salmonella* on retail broiler chicken meat carcasses in Colombia. *Journal of food protection*, 75(6), 1134-1138. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-11-513>
- Donado-Godoy, P., Gardner, I., Byrne, B. A., León, M., Pérez-Gutiérrez, E., Ovalle, M. V., Tafur, M. A., Miller, W.** (2012b). Prevalence, risk factors, and antimicrobial resistance profiles of *Salmonella* from commercial broiler farms in two important poultry-producing regions of Colombia. *Journal of food protection*, 75(5), 874-883. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-11-458>
- Drobifarm** (s.f.). *Resultados de la búsqueda por producto Acidofilofago*. <https://www.drobifarm.com.ar/producto/acidofilofago/>
- Duckworth, D.H.** (1976). Who discovered bacteriophage? *Bacteriological Reviews*, 40(4), 793-802.
- EAN Universidad.** (23 de julio de 2025). *Emprender desde la ciencia: una colombiana lo hizo posible con bacteriófagos para la industria avícola*. <https://universidadean.edu.co/noticias/emprender-desde-la-ciencia-una-colombiana-lo-hizo-posible-con-bacteriofagos-para-la-industria-avicola>
- Eaton, M.D. & Bayne-Jones, S.** (1934). Bacteriophage Therapy: Review of the principles and results of the use of bacteriophage in the treatment of infections. *JAMA*. 103(24):1847-1853. <https://doi.org/10.1001/jama.1934.72750500003009>
- Ellis, E.L. & Delbrück, M.** (1939). The growth of bacteriophage. *The Journal of General Physiology*, 22(3): 365-384. <https://doi.org/10.1085/jgp.22.3.365>

- Farfán, J., González, J. M., Vives, M.** (2022). The immunomodulatory potential of phage therapy to treat acne: a review on bacterial lysis and immunomodulation. *PeerJ*, 10, e13553. <https://doi.org/10.7717/peerj.13553>
- Farfán-Esquivel, J.C., Gutiérrez, M.V., Ondo-Méndez, A., González, J.M., Vives-Flórez, M.J.** (2025). Antibacterial activity and impact on keratinocyte cell growth of *Cutibacterium acnes* bacteriophages in a *Cutibacterium acnes* IA₁-colonized keratinocyte model. *Current research in microbial sciences*, 8, 100356. <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2025.100356>
- Gallagher, J.** (8 de mayo de 2019). *Phage therapy: 'Viral cocktail saved my daughter's life'*. BBC News. <https://www.bbc.com/news/health-48199915>
- Geller, B.** (30 de julio de 2025). *Especialistas del CONICET desarrollan un método rápido y de bajo costo para el diagnóstico de la tuberculosis*. CONICET Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. <https://www.conicet.gov.ar/especialistas-del-conicet-desarrollan-un-metodo-rapido-y-de-bajo-costo-para-el-diagnostico-de-la-tuberculosis/>
- Gómez, M.C. & Vives F., M.J.** (2009). Bacteriófagos, virus de bacterias que curan infecciones. *Hipótesis Apuntes Científicos Uniandinos*, 10, 38-46.
- Grisales-Vargas, C.D., Ramírez-Cuartas, C.A., Pérez-Jaramillo, J.E.** (2022). The First Complete Genome Resource of a *Ralstonia solanacearum* Phage UAM5 from Colombia. *Molecular plant-microbe interactions:MPMI*, 35(6), 496-499. <https://doi.org/10.1094/MPMI-01-22-0033-A>
- Guttman, B., Raya, R., Kutter, E.** Basic phage biology. En E. Kutter, A. Sulakvelidze (Ed.) *Bacteriophages Biology and Applications* (pp. 29-66). CRC Press.
- Guzmán, M.** (2015). El bacteriófago, cien años de hallazgos trascendentales. *Biomedica*. 35(2):159-61. <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/articulo/view/2860>
- Harding, K.R., Kyte, N., Fineran, P.C.** (2023) Jumbo phages. *Current Biology*, 33(14): R750-R751. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.05.056>
- Häusler, T.** (2008) *Viruses vs. Superbugs. A solution to the antibiotic crises?* Macmillan.
- Hernández, S. & Vives, M. J.** (2020). Phages in Anaerobic Systems. *Viruses*, 12(10), 1091. <https://doi.org/10.3390/v12101091>
- Hernández-Villamizar, S., Chica-Cárdenas, L.A., Morales-Mancera L.T., Vives-Flórez, M.J.** (2023). Anaerobiosis, a neglected factor in phage-bacteria interactions. *Applied and Environmental Microbiology*, 89:e01491-23. <https://doi.org/10.1128/aem.01491-23>
- Hernández-Villamizar, S., Bonilla, J. A., Jaramillo, Á. H., Piñeros, R., Ripoll, A., Fonseca, L., Riveros, K., Vives, M. J., Barato, P., Clavijo, V.** (2024). SalmoFree® Phage Additive Proves Its Safety for Laying Hens. *PHAGE (New Rochelle, N.Y.)*, 5(3), 143-152. <https://doi.org/10.1089/phage.2024.0010>
- Hernández-Villamizar, S., Bonilla, J.A., García-Vega, A.S., Arévalo-Mayorga, S., Castrillo, D., Medina, V.A., Triviño-García, E.S., Romero, N., Piñeros, R., Fonseca, L., Donado, P., Vives, M.J., Barato, P., Clavijo, V.** (2025). Improving health and productivity in laying hens with the phage cocktail SalmoFree®. *Poultry science*, 104(11), 105638. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2025.105638>
- Holguín, A.V., Cárdenas, P., Prada-Peñaranda, C., Rabelo-Leite, L., Buitrago, C., Clavijo, V., Oliveira, G., Leekitcharoenphon, P., Aarestrup, F.M., Vives, M.J.** (2019). Host Resistance, Genomics and Population Dynamics in a *Salmonella* Enteritidis and Phage System. *Viruses*, 11(2), 188. <https://doi.org/10.3390/v11020188>
- Holguín, A.V., Jiménez, A.P., Vives M.** Universidad de los Andes. (2015). Composición que comprende bacteriófagos para reducir, eliminar y/o prevenir *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium and *Salmonella* Paratyphi B. (Patente colombiana N° 23026. WO2017089947A2). Superintendencia de Industria y Comercio, Colombia.
- Holguín, A. V., Rangel, G., Clavijo, V., Prada, C., Mantilla, M., Gómez, M. C., Kutter, E., Taylor, C., Fineran, P. C., Barrios, A. F. G., Vives, M. J.** (2015). Phage ΦPan70, a Putative Temperate Phage, Controls *Pseudomonas aeruginosa* in Planktonic, Biofilm and Burn Mouse Model Assays. *Viruses*, 7(8), 4602-4623. <https://doi.org/10.3390/v7082835>
- ICTV.** (3 de marzo de 2025). *New Taxonomy Release: MSL40*. https://ictv.global/news/taxonomy_2024
- Keen, E.C.** (2015). A century of phage research: Bacteriophages and the shaping of modern biology. *Bioessays*, 37(1): 6-9. <https://doi.org/10.1002/bies.201400152>
- Lesmes-Díaz, L.** (2023). *Así nació la primera planta de bacteriófagos en Colombia*. El Tiempo. <https://www.eltiempo.com/tecnosfera/novedades-tecnologia/asi-nacio-la-primera-planta-de-bacteriofagos-en-colombia-770106>

- Lipman, N.** (4 de noviembre de 2019). *Superbacterias: tenía “la peor infección del planeta” pero su esposa no se dio por vencida*. BBC News Mundo. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-50293846>
- Mäntynen, S., Laanto, E., Oksanen, H.M., Poranen, M.M., Díaz-Muñoz, S.L.** (2021). Black box of phage–bacterium interactions: exploring alternative phage infection strategies. *Open Biology*, *11*, 210188. <https://doi.org/10.1098/rsob.210188>
- Martins, A.** (20 septiembre de 2024). *Los científicos uruguayos que usan “verdugos buenos” para combatir una gran amenaza a la salud global*. BBC News Mundo. <https://www.bbc.com/mundo/articles/c1w7p115j9zo>
- Montiel, G.** (17 de marzo de 2017). *Laboratorio Roux-Ocefa: 350 familias en vilo por el vaciamiento patronal*. Tiempo Argentino. https://www.tiempoar.com.ar/ta_article/laboratorio-roux-ocefa-350-familias-en-vilo-por-el-vaciamiento-patronal/
- Moreno, E., Valdés-Tresanco, M. S., Molina-Zapata, A., Sánchez-Ramos, O.** (2022). Structure-based design and construction of a synthetic phage display nanobody library. *BMC research notes*, *15*(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s13104-022-06001-7>
- Mukane, L., Racenis, K., Rezevska, D., Petersons, A., Kroica, J.** (2022). Anti-Biofilm Effect of Bacteriophages and Antibiotics against Uropathogenic *Escherichia coli*. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, *11*(12), 1706. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121706>
- Mushegian, A.R.** (2020). Are There 10^{31} Virus Particles on Earth, or More, or Fewer? *Journal of Bacteriology*, *202*(9):e00052-20. <https://doi.org/10.1128/JB.00052-20>
- Nagel, T., Musila, L., Muthoni, M., Nikolich, M., Nakavuma, J.L., Clokie, M.R.** (2022). Phage banks as potential tools to rapidly and cost-effectively manage antimicrobial resistance in the developing world. *Current opinion in virology*, *53*, 101208. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2022.101208>
- Pirnay, J.P., Verbeken, G., Ceyskens, P.J., Huys, I., De Vos, D., Ameloot, C., Fauconnier, A.** (2018). The Magistral Phage. *Viruses*, *10*(2), 64. <https://doi.org/10.3390/v10020064>
- Pourcel, C., Midoux, C., Vergnaud, G., Latino, L.** (2017). A carrier state is established in *Pseudomonas aeruginosa* by phage LeviOr01, a newly isolated ssRNA levivirus. *Journal of General Virology*, *98*(8): 2181-2189. doi: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000883>
- Prada-Peñaranda, C., Holguín-Moreno, A.V., González-Barrios, A.F., Vives-Flórez, M.J.** (2015). Fagoterapia, alternativa para el control de las infecciones bacterianas. Perspectivas en Colombia. *Universitas Scientiarum*, *20*(1), 43-60. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.SC20-1.faci>
- Prada-Peñaranda, C., Salazar, M., Güiza, L., Pérez, M.I., Leidy, C., Vives-Flórez, M.J.** (2018). Phage preparation FBL1 prevents *Bacillus licheniformis* biofilm, bacterium responsible for the mortality of the Pacific White Shrimp *Litopenaeus vannamei*. *Aquaculture*, *484*: 160-167. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2017.11.007>
- Ptashne, M.** (2004). *A Genetic Switch : Phage Lambda Revisited*. 3rd ed. Cold Spring Harbor, N.Y: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Pye, H.V., Krishnamurthi, R., Cook, R., Adriaenssens, E.M.** (2024). Phage diversity in One Health. *Essays in Biochemistry*, *68*(5), 607-619. <https://doi.org/10.1042/EBC20240012>
- Relich, R.F. & Loeffelholz, M.J.** (2023). Taxonomic Changes for Human Viruses, 2020 to 2022. *Journal of Clinical Microbiology*, *61*: e00337-22. <https://doi.org/10.1128/jcm.00337-22>
- Rondón, L., Urdániz, E., Latini, C., Payaslian, F., Matteo, M., Sosa, E.J., Do Porto, D.F., Turjanski, A.G., Nemirovsky, S., Hatfull, G.F., Poggi, S., Piuri, M.** (2018). Fluoromycobacteriophages Can Detect Viable *Mycobacterium tuberculosis* and Determine Phenotypic Rifampicin Resistance in 3-5 Days From Sputum Collection. *Frontiers in Microbiology*, *9*, 1471. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01471>
- Siringan, P., Connerton, P.L., Cummings, N.J., Connerton, I.F.** (2014). Alternative bacteriophage life cycles: the carrier state of *Campylobacter jejuni*. *Open Biology*, *4*, 130200. <https://doi.org/10.1098/rsob.130200>
- Strathdee, S. & Patterson, T.** (2019). *The Perfect Predator*. Grand Central Publishing.
- Sulakvelidze, A., Alavidze, Z., Morris, G.** (2001). Minireview - Bacteriophage Therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *45*(3): 649-659. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.3.649-659.2001>
- Sulakvelidze, A. & Kutter, E.** (2005). Bacteriophage Therapy in Humans. En E. Kutter, A. Sulakvelidze (Ed.) *Bacteriophages Biology and Applications* (pp. 381-436). CRC Press.
- Tellez-Carrasquilla, S., Salazar-Ospina, L., Jiménez, J.N.** (2024). High activity and specificity of bacteriophage cocktails against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* belonging to the high-risk clones CG258 and ST307. *Frontiers in microbiology*, *15*, 1502593. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1502593>

- Tiseyra, F.** (28 de junio de 2019). *Roux-Ocefa: resurge el emblemático laboratorio nacional*. Ceprofar. <https://www.ceprofar.com.ar/2019/06/28/roux-ocefa-resurge-el-emblematico-laboratorio-nacional/>
- Torres-Acosta, M.A., Clavijo, V., Vaglio, C., González-Barrios, A.F., Vives- Flórez, M.J., Rito-Palomares, M.** (2019). Economic evaluation of the development of a phage therapy product for the control of Salmonella in poultry. *Biotechnology progress*, 35(5), e2852. <https://doi.org/10.1002/btpr.2852>
- Torres Di Bello, D., Narváez, D.M., Groot de Restrepo, H. & Vives, M.J.** (2023). Cytotoxic Evaluation in HaCaT Cells of the Pa.7 Bacteriophage from *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes*, Free and Encapsulated Within Liposomes. *PHAGE (New Rochelle, N.Y.)*, 4(1), 26-34. <https://doi.org/10.1089/phage.2022.0038>
- Valencia-Toxqui, G. & Ramsey, J.** (2024). How to introduce a new bacteriophage on the block: a short guide to phage classification. *Journal of Virology*, 98:e01821-23. <https://doi.org/10.1128/jvi.01821-23>
- Vives, M.J.** (2025). Decoding the human phageome helps to unravel microbial dynamics in health and disease. *Applied and Environmental Microbiology*, 91, e00919-25. <https://doi.org/10.1128/aem.00919-25>
- Zerbini, F.M., Simmonds, P., Adriaenssens, E.M., Lefkowitz, E.J., Oksanen, H.M., Alfenas-Zerbini, P., Aylward, F.O., Freitas-Astúa, J., Hughes, H.R., Lobočka, M., Krupovic, M., Kuhn, J.H., Mushegian, A., Penzes, J.J., Reyes, A., Robertson, D.L., Roux, S., Rubino, L., Sabanadzovic, S., ... Varsani, A.** (2025). Virus species names have been standardized; virus names remain unchanged. *mSphere*, 10, e00020-25. <https://doi.org/10.1128/msphere.00020-25>
- Zurabov, F., Glazunov, E., Kochetova, T., Uskevich, V., Popova, V.** (2023). Bacteriophages with depolymerase activity in the control of antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* biofilms. *Scientific Reports*, 13, 15188. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42505-3>