



JOURNAL OF THE
Selva Andina
Animal Science
Official Journal of the Selva Andina Research Society

ISSN 2311-3766 (print edition)
JSAAS
ISSN 2311-2581 (online edition)

Journal of the Selva Andina Animal Science

ISSN: 2311-3766

ISSN: 2311-2581

directoreditoranimalscience@gmail.com

Selva Andina Research Society

Bolivia

Vallenas-Sánchez, Yhann Pool Angelo; Bautista-Valles, María
Fernanda; Llaque-Chávarri, Fabiana; Mendoza-Coello, Martin Enrique
Cóctel de bacteriófagos como sustituto de antimicrobianos en dermatología de animales de compañía
Journal of the Selva Andina Animal Science, vol. 9, núm. 2, 2022, pp. 97-117
Selva Andina Research Society
Bolivia

DOI: <https://doi.org/10.36610/j.jsaas.2022.090200097>

- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org





Cóctel de bacteriófagos como sustituto de antimicrobianos en dermatología de animales de compañía

Bacteriophage cocktail as a substitute for antimicrobials in companion animal dermatology

Vallenas-Sánchez Yhann Pool Angelo^{1*} , Bautista-Valles María Fernanda² , Llaque-Chávarri Fabiana² ,
Mendoza-Coello Martin Enrique¹



Datos del Artículo

¹Universidad Privada Antenor Orrego.
Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia.
Semillero de Investigación de Producción Animal
Sostenible.
Av. América Sur 3145, Urb. Monserrate.
Trujillo, Perú.

²Universidad Privada Antenor Orrego.
Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia.
Semillero de Investigación de Sanidad Animales
de Compañía.
Av. América Sur 3145, Urb. Monserrate.
Trujillo, Perú.

*Dirección de contacto:

Universidad Privada Antenor Orrego.
Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia.
Semillero de Investigación de Producción Animal
Sostenible.
Av. América Sur 3145, Urb. Monserrate.
Trujillo, Perú.

Yhann Pool Angelo Vallenas-Sánchez
E-mail address: yvallenass1@upao.edu.pe

Palabras clave:

Antibióticos,
enfermedades de piel,
terapia de fagos,
resistencia antimicrobiana,
Staphylococcus,
Pseudomonas,
veterinaria.

J. Selva Andina Anim. Sci.
2022; 9(2):97-117.

ID del artículo: 113/JSAAS/2022

Historial del artículo.

Recibido mayo 2022.
Devuelto agosto 2022.
Aceptado septiembre 2022.
Disponible en línea, octubre 2022.

Editado por:
Selva Andina
Research Society

Keywords:

Antibiotics,
skin diseases,
phage therapy,
antimicrobial resistance,
Staphylococcus,
Pseudomonas,
veterinary.

Resumen

El presente estudio se enfoca en el uso de cocteles de fagos como sustituto de antibióticos en dermatología de animales de compañía. Para este propósito, se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos de Scopus, con el criterio de búsqueda: “veterinary” and “bacteriophage” and “dermatology” en título de artículo, resumen y palabras clave durante el periodo 2010-2021. Siete estudios *in vitro* y un estudio *in vivo* en animales de compañía, por lo cual se añadieron aquellos realizados en animales de laboratorio. En esta revisión se discute y proyecta la utilización de cócteles de fagos líticos no transductores como terapéuticos de piodermas, asimismo, se revisa la resistencia a fagos y las estrategias para superarla, la comparación con los antibióticos, el uso de cócteles en otras especies animales, así como, la utilización de fagos individuales y cócteles en dermatología veterinaria, y los fagos autóctonos como estrategia cuando las colecciones de fagos de estudios previos no tienen los efectos deseados. Se concluye que los cócteles de autofagos líticos no transductores son una alternativa contra la resistencia antimicrobiana en dermatología de animales de compañía. Finalmente, se recomienda comparar el uso de estos cócteles con otros sustitutos de antibióticos y evaluar su posible sinergismo para reducir bacterias patógenas en piel.

2022. *Journal of the Selva Andina Animal Science*®. Bolivia. Todos los derechos reservados.

Abstract

The present study focuses on the use of phage cocktails as a substitute for antibiotics in companion animal dermatology. For this purpose, a systematic search was carried out in the Scopus database, with the search criteria: “veterinary” and “bacteriophage” and “dermatology” in article title, abstract and keywords during the period 2010-2021. Seven *in vitro* studies and one *in vivo* study in companion animals, for which those carried out in laboratory animals were added. In this review, the use of non-transducing lytic phage cocktails as therapeutics for pyoderms is discussed and projected, as well as the resistance to phages and the strategies to overcome it, the comparison with antibiotics, the use of cocktails in other animal species, as well as the use of individual phages and cocktails in veterinary dermatology, and autochthonous phages as a strategy when phage collections from previous studies do not have the desired effects. It is concluded that non-transducing lytic autophage cocktails are an alternative against antimicrobial resistance in companion animal dermatology. Finally, it is recommended to compare the use of these cocktails with other antibiotic substitutes and evaluate their possible synergism to reduce pathogenic bacteria on the skin.

2022. *Journal of the Selva Andina Animal Science*®. Bolivia. All rights reserved.



Introducción

En la práctica veterinaria de pequeñas especies, las razones principales de consulta son las dermatopatías bacterianas^{1,2}. Siendo en su mayoría ocasionadas por *Staphylococcus pseudintermedius*, que forma parte de la microbiota cutánea de los perros¹, junto a *S. aureus*^{3,4}.

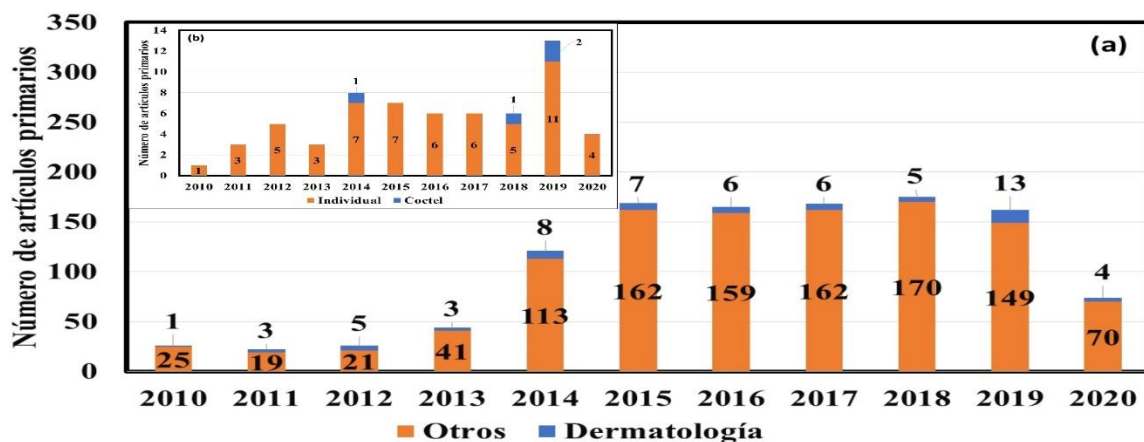
Los antibióticos locales y sistémicos de amplio espectro son frecuentemente utilizados para combatirlos^{5,6}, pueden ser suministrados por diferentes vías, la tópica, la más empleada mediante diversas presentaciones como champús, cremas y geles^{7,8}. No obstante, su utilización inadecuada ha generado resistencia bacteriana en animales de compañía⁹⁻¹². Esto, resulta ser un problema para animales y humanos puesto que los estafilococos, que forman parte de la microbiota humana y animal, pueden actuar como reservorio de genes de resistencia¹³.

Al mismo tiempo, muchas de estas afecciones en la piel pueden ser consideradas secundarias y frecuentemente relacionadas con patologías intestinales¹⁴.

Por tal razón, en dermatología se ha postulado como alternativa, el uso de probióticos orales¹⁵⁻¹⁷, aceites esenciales¹⁸⁻²⁰ e hipoclorito de sodio²¹. Sin embargo, los bacteriófagos, que son los depredadores naturales de las bacterias, se perfilan como una excelente opción, por sus propiedades líticas, incluso en bacterias resistentes a antimicrobianos. Asimismo, se destaca como ventaja potencial su capacidad de multiplicación en el sitio de infección²², su alta especificidad, por lo que no afecta a las bacterias benéficas²³. A pesar de estas ventajas, se conoce que dichos virus pueden transmitir genes de virulencia y resistencia antimicrobiana mediante la transducción^{24,25}. De ahí, debe caracterizarse genéticamente a los fagos que se usarán como terapia.

Por su parte, los fagos autóctonos son una tendencia emergente, que se utilizan cuando los productos comerciales no tienen el efecto deseado²⁶. Este tipo de bacteriófagos son aquellos aislados de ambientes en los que se encuentra la bacteria objetivo, con el propósito de asegurar que la bacteria objetivo forme parte del espectro del fago a emplear.

Figura 1a Publicaciones de artículos científicos primarios de bacteriófagos en dermatología veterinaria. **b** Publicaciones de artículos científicos de bacteriófagos en dermatología que utilizaron cócteles de fagos. Información obtenida de la base de datos de Scopus (Criterio de búsqueda: Título de artículo, resumen y palabras clave: “veterinary” and “bacteriophage” and “dermatology” en el periodo 2010-2021)



En el último decenio, se han divulgado gran cantidad de artículos científicos primarios sobre la utilización de bacteriófagos para el control bacteriano en medicina veterinaria, no obstante, existen pocos trabajos en dermatología (Figura 1a). Del mismo modo, se cuentan con escasos trabajos sobre cócteles de fagos (Figura 1b).

El presente trabajo se enfoca en el uso de cócteles de bacteriófagos líticos no transductores como sustitutos de antimicrobianos para combatir enfermedades de piel de origen bacteriano, las vías de aplicación en dermatología, su comparación con los antimicrobianos y el uso de fagos autóctonos.

Materiales y métodos

Se realizaron búsquedas en la base de datos Scopus de enero de 2010 a diciembre 2021 cuyo criterio de selección fue, que en el título de artículo, resumen y palabras clave contengan los términos: “veterinary”, “bacteriophage”, “dermatology” y “cocktail”. La información obtenida se clasificó según especie animal y la vía de aplicación estudiada. Para el desarrollo del presente artículo se excluyeron los trabajos que utilizaron los fagos para detección de bacterias patógenas, reducción de carga bacteriana en carcasa, desinfección de instalaciones, del mismo modo, se excluyeron las investigaciones básicas (caracterización genotípica y fenotípica).

Desarrollo

Bacteriófagos. También denominados fagos, son virus que infectan y lisan bacterias²⁷. Los fagos fueron reportados²⁸ y aislados por primera vez²⁹ al inicio del siglo XX, dando inicio de la fagoterapia (FT) cuatro años después de su descubrimiento, no obstante, la aparición de los antibióticos desplazó a los fagos por

ser más baratos y poseían mayor espectro³⁰. Actualmente, la resistencia antimicrobiana y los nuevos descubrimientos en FT, se están volviendo a emplear para combatir enfermedades bacterianas, el primer reporte de FT en animales de compañía en el año 2006³¹. Estos virus son abundantes en la naturaleza³², se caracterizan por ser muy específicos. Aunque su especificidad puede darse a nivel de cepa³³⁻³⁵, se han reportado fagos que infectan a más de un género bacteriano³⁶.

Por su ciclo infectivo, pueden ser clasificados como virulentos o líticos (FaL) y templados (FaT). Los virulentos impiden la multiplicación bacteriana, sin embargo, los FaT le permiten, cuando las bacterias se encuentran en baja densidad^{37,38}. Asimismo, los FaT están involucrados en la transmisión de genes de virulencia y resistencia antimicrobiana^{27,39,40}.

La infección lítica comienza con el reconocimiento de fago receptores en la superficie bacteriana, tales como: antígenos⁴¹, pili⁴², glucano⁴³, polisacáridos⁴⁴, proteínas⁴⁵ y otras estructuras, dando lugar a la adsorción viral, posteriormente, el fago implanta su material genético (ARN o ADN) en la bacteria, destruye el material genético de la bacteria hospedadora mediante acción enzimática, se ensambla y se replica. Finalmente, los nuevos fagos producen holinas y endolisinas, las holinas son proteínas transportadoras que permiten a las endolisinas (enzimas) atravesar la membrana hasta su sitio de acción, degradando el peptidoglucano³⁰ y así formar poros, causando despolarización que produce lisis bacteriana, con ello la liberación de nuevos fagos⁴⁶. No obstante, el ciclo lítico puede presentar fallas al destruir el material genético bacteriano y ensamblar fagos con fragmentos de este, fenómeno llamado transducción.

La transducción puede ser generalizada o especializada, la primera, por errores en el ensamblaje de los nuevos fagos, se producen virus con material gené-

tico bacteriano y viral exclusivamente^{24,25}, la segunda, se mezcla el genoma bacteriano y viral, dando como resultado fagos con ambos genomas²⁴, en ambos, si la bacteria posee genes de resistencia y virulencia, estos serán transmitidos en el siguiente ciclo²⁵, por lo tanto, se deben utilizar FaL no transductores.

Fago resistencia. Los fagos y bacterias han co-evolucionado, las bacterias desarrollaron estrategias para eludir y superar a los fagos. Se han reportado casos de fago-resistencia bacteriana en medicina veterinaria^{33,47-49}, estudiando sus diferentes mecanismos como: pérdida de fago-receptores, modificación de fago-receptores, sistema CRISPR-Cas, sistema abortivo y producción de matriz de polisacáridos⁵⁰.

Algunas estrategias bacterianas se enfocan en evitar la adsorción del fago mediante la modificación de fago receptores, su pérdida, y la producción de polisacáridos. Pero, los fagos pueden cambiar sus fibras de cola para encontrar receptores recién alterados⁵¹ y producir despolimerasas⁵². Asimismo, las bacterias pueden atacar el material genético del fago usando el sistema CRISPR-Cas, sin embargo, algunos fagos evitan la degradación de su material genético utilizando una cubierta proteica⁵³. Finalmente, cuando las estrategias anteriores no son suficientes para evitar la infección viral, las bacterias recurren al sistema abortivo⁵⁴.

Por otro lado, en casos de resistencia a fagos individuales podemos utilizar cócteles de fagos^{49,55} y quorum quenching⁵⁶⁻⁵⁸. No obstante, también se ha reportado fago-resistencia a cócteles de fagos^{33,47,48}, para estos casos se puede utilizar quorum quenching o cambiar la composición del cóctel de fagos.

Si bien es cierto que la resistencia a fagos es un problema para la FT, se reportó que las bacterias resistentes a fagos reducen su capacidad de crecimiento y la absorción de nutrientes³³. Además, se reportó que bacterias resistentes a fagos exhibieron sensibilidad

a antibióticos a los que eran resistentes y menor virulencia^{59,60}.

Bacteriófagos versus antibióticos. A pesar que, los antibióticos tópicos suelen ser utilizados en lesiones focalizadas y superficiales⁶¹, estos pueden generar un desbalance en la microbiota cutánea por su amplio espectro⁶². En contraste, la especificidad de los bacteriófagos permite que otras bacterias fuera de su rango no se vean afectadas, lo que garantiza que la microbiota benéfica prolifere sin problemas^{23,63}.

Por otro lado, los fármacos tópicos pueden diluirse o inactivarse mediante enzimas u otros mediadores inflamatorios⁶⁴. A diferencia de los fagos que, por su continua multiplicación, penetran los tejidos en presencia de bacterias activas, lo que es particularmente útil en el tratamiento de infecciones en tejidos con menor aporte sanguíneo⁶⁵.

Es preciso señalar, que la resistencia antimicrobiana (AMR) es el factor principal que ha impulsado la búsqueda de otras alternativas terapéuticas. Está claro que los antibióticos sistémicos suelen generar mayor resistencia que los tópicos^{66,67}, que se recetan con mayor frecuencia en las dermatopatías caninas^{68,69}.

No obstante, esto ha normalizado los tratamientos empíricos^{70,71}, realizados sin las pruebas microbiológicas de sensibilidad pertinentes, que pueden derivar a su vez en el incremento de la AMR.

Esta resistencia a su vez se ha visto incrementada parcialmente por malas prácticas en la clínica veterinaria diaria, destacándose su uso de manera preventiva en casos como vacunaciones, esterilizaciones, entre otros⁷². Por el contrario, se ha informado el empleo de bacteriófagos de manera preventiva produce mejores resultados que un tratamiento, en ratones infectados con *E. coli* CVCC193, aquellos que fueron inoculados con fagos 24 h previas, mostraron una tasa de supervivencia del 80-100 %, en comparación

con aquellos a los que se les administró 3 h después (40-50%)⁷³.

En general, las infecciones crónicas son difíciles de tratar con éxito en AMR, lo que incrementaría la duración del tratamiento y pone en riesgo la vida del paciente⁷⁴. En este caso, el uso de antimicrobianos enterales, para llegar a zonas de la piel, se deben utilizar concentraciones más elevadas de estos fármacos por la pobre irrigación que poseen estos tejidos, contribuyendo en la presentación de efectos secundarios en mascotas sometidas a estos medicamentos. Son variados los efectos adversos que presentan los animales en tratamiento, y pueden afectar su calidad de vida. Los problemas gastrointestinales, y en casos más raros, anemias hemolíticas, y daño renal agudo⁷⁵.

Debido a que el uso de virus (fagos) en mascotas pueda ser éticamente controversial, podría verse comprometido el bienestar animal^{76,77}, existen pocos estudios que han utilizado fagos como tratamiento único en infección bacteriana en animales de compañía, dado que no es una práctica muy conocida en el campo de Medicina Veterinaria de pequeñas especies. Sin embargo, un estudio señaló una percepción positiva de esta terapia alternativa, tanto de médicos veterinarios, como propietarios, siendo un indicativo en su futura masificación¹².

A pesar de ello, se han realizado terapias a base a bacteriófagos en caninos con otitis externa crónica, que recibieron tratamiento antimicrobiano previo, con una resolución positiva tras el tratamiento^{31,78}, de ahí, su uso para tratar afecciones persistentes, puede considerarse como una alternativa viable sin efectos secundarios graves.

Al mismo tiempo, en lo económico, los costos médicos se incrementan en pacientes con infecciones bacterianas resistentes, mientras que la FT se cree que es menor que la antibioterapia, si se cuenta con un centro especializado⁷⁹.

En cuanto a la administración, los bacteriófagos, sobre los antibióticos, estos se multiplican de manera logarítmica, de ahí que necesitarían menor número de aplicaciones⁸⁰, reduciendo, de esta forma el periodo de tratamiento.

Al igual que los antibióticos, la FT también puede verse afectada por la resistencia bacteriana^{81,82}, sin embargo, la resistencia a los fagos puede anticiparse, usando parte de una estrategia terapéutica que aproveche esta compensación evolutiva⁸³. Entre las estrategias, la disminución de la virulencia de cepas fago-resistentes^{60,84,85}, y atenuación variada de acuerdo, si se realiza la terapia con fagos únicos, o cócteles, la segunda opción presentó mejores resultados⁸⁶.

Desde una perspectiva práctica, para que los fagos se utilicen ampliamente en el tratamiento de infecciones bacterianas, tendrían que ser eficaces en combinación con antibióticos⁸⁷. Se ha señalado que los fagos pueden reducir la concentración mínima inhibitoria (CMI) de cepas bacterianas drogo-resistentes, aunque esto dependerá de la clase de antibiótico y la concentración de bacteriófagos-antibióticos que se utilizan en conjunto⁸⁸. De modo que los fagos podrían influir positivamente en la sensibilización de bacterias resistentes a antimicrobianos⁸⁹.

No obstante, algunos autores han justificado los FaL puedan ser capaces de transmitir horizontalmente genes de AMR a otras bacterias a través de la transducción generalizada⁹⁰, lo que se consideraría contraproducente el empleo de FaL transductores de forma terapéutica. En oposición a estos hallazgos, se señaló que los genes de resistencia a los antimicrobianos rara vez se codifican en los fagos, ya que dicho proceso raramente ocurre en el ciclo lítico del fago⁹¹. En la actualidad, el papel de los fagos en la transducción de genes AMR sigue generando debate, y es necesario realizar más estudios al respecto.

En cuanto a la comparación de fagos y antibióticos in vivo, un estudio señaló que los fagos (1×10^9

UFP/animal) tuvieron efecto similar a vancomicina (15 mg/kg) y mejor efecto que clindamicina (20 mg/kg) en la reducción de lesiones cutáneas en ratones de laboratorio con *S. aureus* ATCC 25923 (6×10^9 UFC)⁹².

Otro estudio de naturaleza similar señaló, en grupos de ratones inoculados con *P. aeruginosa* y tratados con fago ZCPA1 (1×10^9 UFP/mL) en dosis únicas (reducción de 4 log₁₀ del conteo bacteriano total) y múltiples (>4 log₁₀), evidenciaron una resolución al 100 % de las heridas y una regeneración óptima de la piel, mientras que el grupo tratado con gentamicina tópica (2 log₁₀) presentó expansión y agrandamiento del área afectada, que derivó en heridas purulentas que no cicatrizaron⁹³. En definitiva, el uso de fagos, ya sea solos o con antibióticos, revelarán resultados superiores que la antibioticoterapia tradicional.

Cócteles de bacteriófagos en veterinaria. Como se mencionó anteriormente los fagos son muy específicos, lo que limita el espectro de los fagos individuales. Por tal motivo, se combinan fagos individuales para ampliar dicho espectro, a esta mezcla se conoce cóctel de fagos, puede ser simple o mixta²⁶, es decir, puede infectar bacterias de un mismo género o de varios géneros bacterianos. Los cócteles de fagos fueron ampliamente estudiados en animales de producción para combatir bacterias patógenas en distintas especies animales, con excelentes resultados (Tabla 1), se ensayaron diferentes vías de administración, la oral e inmersión como alternativas en dermatología veterinaria. La primera puede utilizarse para mantener la salud intestinal e indirectamente proteger la piel, los títulos de fagos pueden reducir por cambios de pH del tracto gastrointestinal si no tienen protección⁹⁴⁻⁹⁶, mientras, la segunda, se puede utilizar para tratar directamente lesiones dérmicas.

Por otro lado, los cócteles en veterinaria se utilizaron en medio líquido (agua) o sólido (alimento), teniendo

mejores resultados en medios líquidos (Tabla 1, 2 y 3).

Bacteriófagos en dermatología de animales de compañía. Existen pocos estudios sobre la utilización de fagos en dermatología, ya sea dentro en la medicina veterinaria, o humana, sin embargo, sugieren que podrían ser útiles para tratar el pioderma^{4,97-100}. Esta podría estar causada por una gran variedad de microorganismos, tales como *S. aureus*, susceptible al fago ΦSA012, al ser aplicado de manera intravenosa o intraperitoneal en un ratón que padecía de mastitis causada por dicha bacteria⁹⁷.

Además, otro reporte realizado *in vivo* en ratones, señaló la eficacia del bacteriófago ΦDMSA-2 frente a *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), fue aplicado por vía tópica sobre una herida generada por escisión quirúrgica infectada, se logró la erradicación de la infección y reepitelización completa de la lesión en un período de 12 a 16 días según la dosis diaria utilizada¹⁰⁰, señalando el uso de fagos es eficaz para las infecciones causadas por *S. aureus*.

Por otro lado, el fago VB_SauS_SH-St 15644 provocó la lisis del 32 % de cepas MRSA *in vitro*, y logró disminuir el progreso de la infección *in vivo* al ser aplicado de manera subcutánea en ratones⁹⁸. El bajo porcentaje de actividad lítica podría deberse a la especificidad del fago, de ahí, el uso de cócteles podría ser útil para evitar este problema. De igual manera, la aplicación del fago SaGU1 en forma tópica a ratones fue eficaz para impedir la agravación de la infección por *S. aureus* consiguiéndose disminuir la presencia de bacterias⁹⁹.

Además, los fagos resultaron útiles en disminuir los mecanismos de defensa de las bacterias, tal como fue el fago phiIPLA-RODI, junto con la proteína lítica CHAPSH3b logró reducir la formación del biofilm de *S. aureus*, también se observó una reducción en bacterias viables luego de su aplicación¹⁰¹.

Tabla 1 Efecto del uso de cócteles de fagos en veterinaria

Bacteria hospedadora	Fago	Familia de fago	Dosis fago	Procedencia del fago	Vía de administración	Animal	Resultado	Referencias
<i>C. pertringens</i>	CPAS-7, CPAS-12, CPAS-15, CPAS-16, CPTA-37, CPLV-42	<i>Siphoviridae</i>	2.5x10 ⁹ UFP/Animal	Granjas avícolas	Buffer SM		Reducción de mortalidad de 66.67 a 18.00 %	
					Agua	Pollos	Reducción de mortalidad de 66.67 a 3.33 %	104
					Alimento		Reducción de mortalidad de 66.67 a 5.33 %	
<i>Salmonella gallinarum</i>	ST4, L13, SG3	<i>Siphoviridae</i>	1.0x10 ⁸ UFP/ kg	Aguas residuales	Alimento	Pollos	Reducción de mortalidad de 40.00 a 25.00 %.	105
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	SEP-1, SGP-1, STP-1, SS3eP-1, SaITP-2, SChP-1, SAP-1, SAP-2	-	5.0x10 ⁹ UFP/Animal	Aguas residuales y heces	Alimento	Lechones	Reducción de <i>Salmonella</i> en heces	106
<i>E. coli</i> APEC	TM1, TM2, TM3, TM4	<i>Siphoviridae</i>	1x10 ¹⁰ UFP/animal	Aguas residuales	I.V.	Codornices japonesas	Reducción de mortalidad de 46.60 a 13.30 %	107
<i>Aeromonas hydrophila</i>	50AhydR13PP, 60AhydR15PP, 25AhydR2PP	<i>Myoviridae</i> <i>Podoviridae</i>	1x10 ⁵ UFP/mL	-	Inmersión	Anguila europea	Reducción de mortalidad de 60.00 a 20.00 %	108
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	22PfluR64PP, 67PfluR64PP, 71PfluR64PP, 98PfluR60PP.	<i>Podoviridae</i>						

I.P.: intraperitoneal, I.V.: intravenosa.

Sin embargo, *in vitro* comprobaron la eficiencia de fagos para eliminar MRSP, y controlar el biofilm presente, los fagos utilizados de las familias *Myoviridae* y *Siphoviridae*, de estos vB_SpsS-SN8, vB_SpsS-SN10, vB_SpsS-SN11, vB_SpsS-SN13, phiSA012, ph 0044 y ph 0045 manifestaron tener actividad lítica. Por otro lado, pSp-J y pSp-S previnieron la formación de biofilm a dosis bajas y lograron degradarlo a dosis altas³⁴. No obstante, estas MRSP fueron de manera *in vitro*, y aun se requieren más estudios para determinar su eficacia *in vivo*.

Pseudomonas aeruginosa es otra bacteria frecuentemente relacionada con pioderma, en especial en otitis canina¹⁰². Se reportó un caso³¹ de un paciente de raza San Bernardo que la padecía a causa de *P. aeruginosa*, y al ser tratado con un fago, presentó una mejora sin efectos secundarios, 9 meses después de la aplicación del fago, ya no se observó la presencia

de esta bacteria. Por otro lado, los fagos ΦS12-1 y ΦR18, de las familias *Myoviridae* y *Podoviridae* respectivamente, resultaron tener actividad lítica *in vitro* contra diversas cepas de *P. aeruginosa* aisladas de la piel de caninos¹⁰³.

Dado que *P. aeruginosa* en la lista de prioridad de la OMS de bacterias multirresistentes¹⁰⁹, estos estudios son de suma importancia al ser una alternativa para combatir la resistencia bacteriana.

Por último, también se ha utilizado FaL contra la *Klebsiella pneumoniae* *in vivo*, el fago ZCKP8, de la familia *Siphoviridae*, fue aplicado de manera tópica en heridas abiertas infectadas en ratones. Se logró cerrar dicha herida en un 99 % después de 17 días, en comparación al grupo control, la lesión se cerró en un 79.76 %, evidenciándose la reepitelización del tejido en aquellos tratados con fagos¹¹⁰.

Esto sugiere que existe un gran potencial para el uso de fagos dentro de la medicina clínica de animales de compañía. Además, su uso posee diversas ventajas, como la facilidad de obtenerlos, ya que presentan diversas procedencias (Tabla 2 y 3).

Por otro lado, existe también una variedad de vías de aplicación (Tabla 2), facilitando su empleo según la zona a tratar. Sabiendo que el 36 % de propietarios prefieren la vía tópica y el 1 % las vías parenterales¹¹¹, la vía tópica puede emplearse mediante cremas o baños, facilitando la aplicación para los propietarios, no obstante, podría ser difícil controlar la dosis viral y muchas veces las mascotas podrían lamerse, interfiriendo con el tratamiento, que sería adecuado recomendar el uso de collar isabelino. Del mismo modo, las vías intradérmica y subdérmica serían adecuadas para los médicos veterinarios, además, permiten controlar la dosis aplicada de manera más exacta y protegen a los fagos de factores externos como lamidos, rayos UV, etc.

Cócteles en dermatología veterinaria de animales de compañía. Si bien es cierto, los fagos son altamente específicos, lo que reduce su rango de infección, sin embargo, se ha señalado que los cócteles de fagos son útiles en erradicar este *P. aeruginosa*, incluso existen reportes que presentan actividad lítica contra cepas bacterianas multidrogorresistente (MDR), extensivamente drogorresistente (XDR) y pandrogorresistente (PDR)¹¹².

El uso de un cóctel de fagos para el tratamiento en canes diagnosticados con otitis por *P. aeruginosa*, se utilizó seis fagos (BC-BP-01 hasta el BC-BP-06), señalaron actividad lítica, sin efectos secundarios aparentes, logrando erradicar la enfermedad⁷⁸.

Con respecto a otras bacterias que generan lesiones en la piel, como *E. coli*, *P. aeruginosa* y *S. aureus*, se aplicó un cóctel de forma tópica de tres diferentes fagos para cada una de éstas, logrando erradicar la infección en un aproximado de 9 a 13 días. En el caso

de *E. coli*, 16.70 % de las lesiones se sanaron en 9 días, y el restante a los 13 días. Con respecto a *P. aeruginosa*, 55.50 % de las lesiones estaban libres de bacterias en 9 días, y 45.50 % a los 13 días, por último, en aquellas lesiones generadas por *S. aureus*, 60 % se sanaron en 9 días, las restantes, a los 13 días después de la aplicación del cóctel de fagos¹¹³.

Con respecto a MRSA, se ha reportado el uso de otro cóctel de fagos, con 3 diferentes fagos de la familia *Myoviridae*, aplicando de manera tópica, se logró disminuir la carga bacteriana, siendo igual o incluso más eficiente que la vancomicina¹¹⁴, cabe resaltar que no se reportaron casos de mortalidad o efectos secundarios en los ratones tratados con fagos.

El uso de un cóctel de fagos suele ser mucho más eficaz en comparación de un fago individual, en lesiones por *K. pneumoniae* en ratones, fueron tratados con 5 fagos individuales, y un cóctel de 5 fagos. Dicho cóctel fue más eficiente para eliminar la carga bacteriana y disminuyó el tiempo de cicatrización de la herida, a diferencia de los fagos individuales¹²¹.

El empleo de cócteles de fagos para tratar infecciones, señala la necesidad de bancos de fagos, que recolecten, caractericen y conserven, estos virus. No obstante, hasta la fecha son muy pocos los establecidos¹²². Una red mundial de tales bancos reduciría drásticamente la posibilidad de algún brote bacteriano amenazante y de difícil tratamiento, sin embargo, en la actualidad aún es un proceso largo y complicado el asignar fagos para determinadas necesidades¹²³. A pesar de ello, en los centros veterinarios se podría optar por aislar bacteriófagos de las aguas residuales de baños medicados, o de muestras fisiológicas (piel y heces) de los pacientes atendidos, para así contar con un banco de fagos propio de la clínica con fines terapéuticos.

Tabla 2 Espectro de fagos utilizados para combatir bacterias patógenas en dermatología veterinaria *in vitro*

Bacteria hospedadora	Fago	Familia de fago	Procedencia del fago	Resultado	Referencias
<i>S. pseudintermedius</i> (41 cepas)	pSp-J	<i>Siphovirus</i>	Suelo y agua de parques de mascotas	Placas de lisis	34
<i>S. pseudintermedius</i> (47 cepas)	pSp-S				
<i>S. pseudintermedius</i> E133	vB_SpsS-SN8,	<i>Siphoviridae</i>	Heces de perro	Placas de lisis	40
<i>S. pseudintermedius</i> E140	vB_SpsS-SN10,				
	vB_SpsS-SN11,				
	vB_SpsS-SN13				
<i>S. schleiferi</i> , <i>S. intermedius</i> y <i>S. pseudintermedius</i>	PhiSA012	<i>Myoviridae</i>	Aguas residuales	Placas de lisis	115
<i>S. pseudintermedius</i> SP015, SP017, SP197, SP251, SP253.	φDP001	<i>Siphoviridae</i>	Saliva de perro	Placas de lisis	116
<i>S. pseudintermedius</i> SP015, SP017, SP070, SP145, SP188, SP195, SP197, SP251, SP253, SP276.	φSA039	<i>Myoviridae</i>	Aguas residuales	Placas de lisis	
<i>S. pseudintermedius</i> SP015, SP017, SP070, SP197, SP251, SP253, SP276.	φSA012	<i>Myoviridae</i>	Aguas residuales	Placas de lisis	
<i>P. aeruginosa</i>	BrSP1	<i>Myoviridae</i>	Aguas residuales	Placas de lisis	117
<i>S. pseudintermedius</i> 625, 2854, CCM 2885, CCM 7315, CCM 7829, CCM 7830, 33, 35, 259, 621.	QT1	<i>Siphoviridae</i>	Colección Félix d'Hérelle	Placas de lisis	118
<i>Staphylococcus</i> spp.	W15, W17, W33, W31, W36	<i>Myoviridae</i>	Agua de mar	Placas de lisis	119
<i>P. aeruginosa</i>	pPa_SNU-ABM_DT01	<i>Myoviridae</i>	Muestras de agua	Placas de lisis	120

Fagos autóctonos o autofagos. Desde el punto de vista práctico, se podrían emplear productos comerciales y colecciones de fagos de universidades y diversos centros de investigación, donde se evidencia el uso de productos comerciales de fagos^{[118](#)}. Sin embargo, su alta especificidad podría limitar el efecto esperado, ya que es posible que las bacterias presentes en los pacientes no sean susceptibles a estos. Frente a este escenario, se pueden obtener o aislar fagos del paciente donde se encuentra el agente patógeno, denominando a este virus como fago autóctono o autofago^{[26,126](#)}. Además, se considera también autofago al fago exógeno que se aplica en un individuo para luego ser reasislado^{[127](#)}.

Los fagos autóctonos pueden utilizarse como cóctel para reducir la probabilidad de fago resistencia y ampliar su espectro. Como se ha descrito previamente, los fagos pueden obtenerse de la piel y heces (Tabla 2), a su vez se llega a considerar una de las principales fuentes de autofagos en dermatología de animales de compañía.

En canes se han reportado los fagos T4virus, Jerseyvirus, T5virus, Phix174microvirus, N4virus, T7virus, Bppunalikevirus, Bxz1virus, asimismo, bacteriófagos pertenecientes a las familias *Myoviridae*, *Podoviridae*, *Siphoviridae* y otros no identificados en el viroma fecal de perros sanos y aquellos con enteropatía^{[128,129](#)}.

Tabla 3 Efecto de la utilización de fagos para combatir bacterias patógenas en dermatología in vivo

Bacteria hospedadora	Fago	Dosis fago (UFP/ animal)	Procedencia del fago	Vía	Número de dosis	Especie animal	Resultado	Referencias
<i>P. aeruginosa</i>	BC-BP-01, BC-BP-02, BC-BP-03, BC-BP-04, BC-BP-05, BC-BP-06.	6x10 ⁵	-	Tópica	1	<i>Canis familiaris</i>	Reducción de <i>P. aeruginosa</i>	78
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	F1, F4, F7, F8, F9, F10.	1x10 ⁹	Hisopados nasales, faríngeos y aguas residuales	SC	14	<i>Mus musculus</i>	Reducción de signos clínicos y cura clínica.	92
<i>K. pneumoniae</i> B5055	Kpn5	2x10 ¹⁰	Aguas residuales	Tópica	1	<i>Mus musculus</i>	Reducción de <i>K. pneumoniae</i>	124
<i>S. aureus</i> SA325	JD007	5x10 ⁸	Heces de pollo	ID	1	<i>Mus musculus</i>	Prevención y reducción de abscesos.	125

UFP: unidades formadoras de placa. SC: Subcutánea. ID: intradérmica.

Del mismo modo, se reportó que la garrapata alberga una baja cantidad de fagos de las familias: *Myoviridae*, *Podoviridae*, *Siphoviridae*, *Sphaerolipoviridae* y *Microviridae*, los cuales podrían ser absorbidos al momento de alimentarse u originarse en la misma garrapata¹³⁰.

Respecto, estudios *in vitro*, los autofagos vB_SpsS-SN8, vB_SpsS-SN10, vB_SpsS-SN11, vB_SpsS-SN13 se aislaron de la piel y mucosas de un paciente canino, autofagos con actividad lítica frente a *S. pseudintermedius* E133 y E140⁴⁰, de igual modo, el autofago φDP001, hallado en la saliva de perro que lisó a *S. pseudintermedius*¹¹⁶.

En cuanto a estudio *in vivo*⁹² utilizaron un coctel de autofagos (F1, F4, F7, F8, F9 y F10), obtenidos de hisopados nasales, faríngeos y aguas

residuales, con carácter lítico frente *S. aureus* en ratones aplicados vía subcutánea. Del mismo modo, han empleado fagos autóctonos en ganado bovino como el fago SAvB14 que se aisló de la secreción de la glándula mamaria de vacas con mastitis, con alta actividad lítica contra *S. aureus* var. Bovis¹³¹.

Los autofagos tienen la ventaja de poder aislarse directamente del entorno afectado y futuramente prepararse para su aplicación, siendo más específico y efectivo que un cóctel comercial¹²⁶, recalando que los autofagos serán más selectivos y más eficaces por el efecto que tienen en la zona de infección, permitiéndonos catalogar a los autofagos como una alternativa terapéutica.

Conclusión

Los bacteriófagos son un excelente sustituto de antibióticos, puesto que son más específicos y no lisan a bacterias benéficas, tienen actividad lítica contra bacterias resistentes a antimicrobianos. No obstante, existen bacterias resistentes a fagos, siendo desfavorable para la terapia de fagos, sin embargo, se reportó que muchas veces al adquirir esta resistencia, reducen su virulencia o se vuelven sensibles a antibióticos a los que eran resistentes. Además, si dichas bacterias mantienen su virulencia y resistencia antimicrobiana, se puede usar cocteles de fagos o quorum quenching. Respecto a las vías de aplicación, la tópica y parenteral son las óptimas para tratar piodermas en animales de compañía.

En el presente estudio, destacamos que se deben utilizar los FaL en lugar de templados, para asegurar la lisis bacteriana incluso cuando las bacterias se encuentren en baja densidad. Del mismo modo, estos FaL no deben poseer genes de resistencia y virulencia, de esa manera, se evita que las bacterias objetivo no adquieran dichos genes mediante la transducción. Asimismo, la presentación adecuada es en forma de cóctel, dado que aumenta el espectro lítico y disminuye el riesgo de fago resistencia. En resumen, se pueden usar fagos autóctonos cuando los cocteles de fagos comerciales o de estudios previos no tienen el efecto deseado. Por lo tanto, se concluye que los cócteles de autofagos líticos no transductores son una alternativa contra la resistencia antimicrobiana en dermatología de animales de compañía. Finalmente, se recomienda comparar el uso de estos cócteles con

otros sustitutos de antibióticos y evaluar su posible sinergismo para reducir bacterias patógenas en piel.

Fuente de financiamiento

Los autores declaran que no recibieron financiación específica para este artículo.

Conflictos de intereses

La presente investigación no tiene conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo.

Consideraciones éticas

Los autores declaran que la redacción del artículo se desarrolla utilizando cuidadosamente los estudios previos en la literatura y los reconocen a través de los respectivos autores citados y las fuentes.

Aporte de los autores en el artículo

Vallenas-Sánchez Yhann Pool Angelo, aportó con la concepción y diseño del estudio, adquisición y análisis de datos, discusión de los resultados, redacción del manuscrito, aprobación de la versión final del manuscrito. *Bautista-Valles María Fernanda, Llaque-Chávarri Fabiana, Mendoza-Coello Martin Enrique*, aportaron con la adquisición y análisis de datos, discusión de los resultados, redacción del manuscrito, aprobación de la versión final del manuscrito.

Literatura citada

1. García-Fonticoba R, Ferrer L, Francino O, Cuscó A. The microbiota of the surface, dermis, and subcutaneous tissue of dog skin. *Anim Microbiome* 2020;2(1):34. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42523-020-00050-8>
2. Park Y, Oh J, Park S, Sum S, Song W, Chae J, et al. Antimicrobial resistance and novel mutations detected in the *gyrA* and *parC* genes of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from companion dogs. *BMC Vet Res* 2020;16:111. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02328-0>
3. Papić B, Golob M, Zdovc I, Kušar D, Avberšek J. Genomic insights into the emergence and spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary clinics. *Vet Microbiol* 2021;258:109119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2021.109119>
4. Ruiz-Ripa L, Simón C, Ceballos S, Ortega C, Zarazaga M, Torres C, et al. *S. pseudintermedius* and *S. aureus* lineages with transmission ability circulate as causative agents of infections in pets for years. *BMC Vet Res* 2021;17:42. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02726-4>
5. Guardabassi L, Schwarz S, Lloyd DH. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2004;54(2):321-32. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkh332>
6. Hughes LA, Williams N, Clegg P, Callaby R, Nuttall T, Coyne K, et al. Cross-sectional survey of antimicrobial prescribing patterns in UK small animal veterinary practice. *Prev Vet Med* 2012;104(3):309-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.12.003>
7. Loeffler A, Lloyd D. What has changed in canine pyoderma? A narrative review. *Vet J* 2018;235:73-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.04.002>
8. Ramos SJ, Woodward M, Hoppers SM, Liu CC, Pucheu- Haston CM, Mitchell MS. Residual antibacterial activity of canine hair treated with five mousse products against *Staphylococcus pseudintermedius* in vitro. *Vet Dermatol* 2019;30(3):183-e57. DOI: <https://doi.org/10.1111/vde.12737>
9. Palomino-Farfán JA, Alvarez L, Siuce J, Calle S. Antimicrobial resistance in coagulase-positive staphylococci (CoPS) isolated from dogs with external otitis. *Rev Inv Vet Perú* 2020;31(1):e17558. DOI: <https://doi.org/10.15381/rivep.v31i1.17558>
10. Lee GY, Yang SJ. Comparative assessment of genotypic and phenotypic correlates of *Staphylococcus pseudintermedius* strains isolated from dogs with otitis externa and healthy dogs. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2020;70:101376. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2019.101376>
11. Ortiz-Díez G, López R, Sánchez-Díaz AM, Turrantes MC, Baquero MR, Luque R, et al. Epidemiology of the colonization and acquisition of methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci in dogs hospitalized in a clinic veterinary hospital in Spain. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2020;72:101501. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2020.101501>
12. Rhys-Davies L, Ogden J. Vets' and pet owners' views about antibiotics for companion animals and the use of phages as an alternative. *Front Vet Sci* 2020;7:513770. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.513770>
13. Rossi CC, Andrade-Oliveira AL, Giambiagi-de-Marval M. CRISPR tracking reveals global spreading of antimicrobial resistance genes by *Staphylococcus* of canine origin. *Vet Microbiol* 2019;232:65-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.04.009>
14. Craig JM. Atopic dermatitis and the intestinal microbiota in humans and dogs. *Vet Med Sci*

- 2016;2(2):95-105. DOI: <https://doi.org/10.1002/vms3.24>
15. Kim H, Rather IA, Kim H, Kim S, Kim T, Jang J, et al. A double-blind, placebo controlled-trial of a probiotic strain *Lactobacillus sakei* Probio-65 for the prevention of canine atopic dermatitis. J Microbiol Biotechnol 2015;25(11):1966-9. DOI: <https://doi.org/10.4014/jmb.1506.06065>
 16. Osumi T, Shimada T, Sakaguchi M, Tsujimoto H. A double-blind, placebo-controlled evaluation of orally administered heat-killed *Enterococcus faecalis* FK-23 preparation in atopic dogs. Vet Dermatol 2019;30(2):127-e36. DOI: <https://doi.org/10.1111/vde.12725>
 17. Lee KI, Yun T, Ham J, Lee WK, Kang JH, Yang MP, et al. Clinical trial of oral administration of *Bifidobacterium longum* in dogs with atopic dermatitis. Korean J Vet Res 2020;60(1):19-24. DOI: <https://doi.org/10.14405/kjvr.2020.60.1.19>
 18. Neves RSCM, Makino H, Cruz TPPS, Silveira MM, Sousa VRF, Dutra V, et al. In vitro and in vivo efficacy of tea tree essential oil for bacterial and yeast ear infections in dogs. Pesqui Vet Bras 2018;38(8):1597-607. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-5055>
 19. Sim JXF, Khazandi M, Chan WY, Trott DJ, Deo P. Antimicrobial activity of thyme oil, oregano oil, thymol and carvacrol against sensitive and resistant microbial isolates from dogs with otitis externa. Vet Dermatol 2019;30(6):524-e159. DOI: <https://doi.org/10.1111/vde.12794>
 20. Sim JXF, Khazandi M, Pi H, Venter H, Trott DJ, Deo P. Antimicrobial effects of cinnamon essential oil and cinnamaldehyde combined with EDTA against canine otitis externa pathogens. J Appl Microbiol 2019;127(1):99-108. DOI: <https://doi.org/10.1111/jam.14298>
 21. Banovic F, Olivry T, Bäumer W, Paps J, Stahl J, Rogers A, et al. Diluted sodium hypochlorite (bleach) in dogs: Antiseptic efficacy, local tolerability and in vitro effect on skin barrier function and inflammation. Vet Dermatol 2018;29(1):6-e5. DOI: <https://doi.org/10.1111/vde.12487>
 22. Squires RA. Bacteriophage therapy for management of bacterial infections in veterinary practice: What was once old is new again. N Z Vet J 2018;66(5):229-35. DOI: <https://doi.org/10.1080/00480169.2018.1491348>
 23. Upadhaya SD, Ahn JM, Cho JH, Kim JY, Kang DK, Kim SW, et al. Bacteriophage cocktail supplementation improves growth performance, gut microbiome and production traits in broiler chickens. J Anim Sci Biotechnol 2021;12(1):49. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40104-021-00570-6>
 24. Chiang YN, Penadés JR, Chen J. Genetic transduction by phages and chromosomal islands: The new and noncanonical. PLoS Pathog 2019;15(8):e1007878. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007878>
 25. Fillol-Salom A, Alsaadi A, Sousa JAM, Zhong L, Foster KR, Rocha EPC, et al. Bacteriophages benefit from generalized transduction. PLoS Pathog 2019;15(7):e1007888. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007888>
 26. Honorio-Javes CE, Vallenás-Sánchez Y, Bazán Pérez JT. Coctel de bacteriófagos como sustituto de promotores de crecimiento tipo antibiótico en avicultura. Sci Agropecu 2021;12(4):499-508. DOI: <https://doi.org/10.17268/sci.agropecu.2021.054>
 27. Calero-Cáceres W, Ye M, Balcázar JL. Bacteriophages as environmental reservoirs of antibiotic resistance. Trends Microbiol 2019;27(7):570-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.02.008>
 28. Twort FW. An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. Lancet 1915;186(4814):1241-3. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)20383-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)20383-3)

29. D'Herelle F. On an invisible microbe antagonistic toward dysenteric bacilli: brief note by Mr. F. D'Herelle, presented by Mr. Roux. 1917. *Res Microbiol* 2007;158(7):553-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2007.07.005>
30. Murray E, Draper LA, Ross RP, Hill C. The Advantages and challenges of using endolysins in a clinical setting. *Viruses* 2021;13(4):680. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13040680>
31. Marza JA, Soothill JS, Boydell P, Collyns TA. Multiplication of therapeutically administered bacteriophages in *Pseudomonas aeruginosa* infected patients. *Burns* 2006;32(5):644-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2006.02.012>
32. Welsh JE, Steenhuis P, de Moraes KR, van der Meer J, Thielges DW, Brussaard CPD. Marine virus predation by non-host organisms. *Sci Rep* 2020;10(1):5221. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61691-y>
33. Christiansen RH, Madsen L, Dalsgaard I, Castillo D, Kalatzis PG, Middelboe M. Effect of bacteriophages on the growth of *Flavobacterium psychrophilum* and development of phage-resistant strains. *Microb Ecol* 2016;71(4):845-59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00248-016-0737-5>
34. Kim SG, Giri SS, Yun S, Kim SW, Han SJ, Kwon J, et al. Two novel bacteriophages control multi-drug- and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* biofilm. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:524059. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.524059>
35. Kuźmińska-Bajor M, Śliwka P, Ugorski M, Korzeniowski P, Skaradzińska A, Kuczkowski M, et al. Genomic and functional characterization of five novel Salmonella-targeting bacteriophages. *Virol J* 2021;18(1):183. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01655-4>
36. Mateus L, Costa L, Silva YJ, Pereira C, Cunha A, Almeida A. Efficiency of phage cocktails in the inactivation of *Vibrio* in aquaculture. *Aquaculture* 2014;424-425:167-73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2014.01.001>
37. Knowles B, Silveira CB, Bailey BA, Barott K, Cantu VA, Cobián-Güemes AG, et al. Lytic to temperate switching of viral communities. *Nature* 2016;531(7595):466-70. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature17193>
38. 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. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature21049>
39. Colomer-Lluch M, Jofre J, Muniesa M. Antibiotic resistance genes in the bacteriophage DNA fraction of environmental samples. *PLoS One* 2011;6(3):e17549. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017549>
40. Moodley A, Kot W, Nälgård S, Jakociune D, Neve H, Hansen LH, et al. Isolation and characterization of bacteriophages active against methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *Res Vet Sci* 2019;122:81-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.11.008>
41. Gambino M, Nørgaard Sørensen A, Ahern S, Smyrlis G, Gencay YE, Hendrix H, et al. Phage S144, a new polyvalent phage infecting *Salmonella* spp. And *Cronobacter sakazakii*. *Int J Mol Sci* 2020;21(15):5196. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21155196>
42. McCutcheon JG, Peters DL, Dennis JJ. Identification and characterization of type IV pili as the cellular receptor of broad host range *Stenotrophomonas maltophilia* bacteriophages DLP1 and DLP2. *Viruses* 2018;10(6):338. DOI: <https://doi.org/10.3390/v10060338>
43. Szymczak P, Filipe SR, Covas G, Vogensen FK, Neves AR, Janzen T. Cell wall glycans mediate recognition of the dairy bacterium *Streptococcus*

- thermophilus* by bacteriophages. Appl Environ Microbiol 2018;84(23):e01847-18. DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.01847-18>
44. Ha E, Chun J, Kim M, Ryu S. Capsular polysaccharide is a receptor of a *Clostridium perfringens* bacteriophage CPS1. Viruses 2019;11(11):1002. DOI: <https://doi.org/10.3390/v11111002>
45. Li P, Lin H, Mi Z, Xing S, Tong Y, Wang J. Screening of polyvalent phage-resistant *Escherichia coli* strains based on phage receptor analysis. Front Microbiol 2019;10:850. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00850>
46. Santos SB, Costa AR, Carvalho C, Nóbrega FL, Azeredo J. Exploiting bacteriophage proteomes: The hidden biotechnological potential. Trends Biotechnol 2018;36(9):966-84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.04.006>
47. Carvalho CM, Gannon BW, Halfhide DE, Santos SB, Hayes CM, Roe JM, et al. The in vivo efficacy of two administration routes of a phage cocktail to reduce numbers of *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* in chickens. BMC Microbiol 2010;10:232. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-232>
48. Fischer S, Kittler S, Klein G, Glünder G. Impact of a single phage and a phage cocktail application in broilers on reduction of *Campylobacter jejuni* and development of resistance. PLoS One 2013;8(10):e78543. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078543>
49. Richards PJ, Connerton PL, Connerton IF. Phage biocontrol of *Campylobacter jejuni* in chickens does not produce collateral effects on the gut microbiota. Front Microbiol 2019;10:476. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00476>
50. Brockhurst MA, Koskella B, Zhang QG. Bacteriophage antagonistic coevolution and the implications for phage therapy. In: Harper DR, Abedon ST, Burrowes BH, McConville ML, editors. Bacteriophages. Switzerland: Springer Cham; 2020. p. 1-21. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-40598-8_7-1
51. Munsch-Alatossava P, Alatossava T. The extra-cellular phage-host interactions involved in the bacteriophage LL-H infection of *Lactobacillus delbrueckii* ssp. lactis ATCC 15808. Front Microbiol 2013;4:408. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00408>
52. Wang C, Li P, Niu W, Yuan X, Liu H, Huang Y, et al. Protective and therapeutic application of the depolymerase derived from a novel KN1 genotype of *Klebsiella pneumoniae* bacteriophage in mice. Res Microbiol 2019;170(3):156-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2019.01.003>
53. Malone LM, Warring SL, Jackson SA, Warnecke C, Gardner PP, Gumy LF, et al. A jumbo phage that forms a nucleus-like structure evades CRISPR-Cas DNA targeting but is vulnerable to type III RNA-based immunity. Nat Microbiol 2020;5(1):48-55. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0612-5>
54. Castillo D, Rørbo N, Jørgensen J, Lange J, Tan D, Kalatzis PG, et al. Phage defense mechanisms and their genomic and phenotypic implications in the fish pathogen *Vibrio anguillarum*. FEMS Microbiol Ecol 2019;95(3):fiz004. DOI: <https://doi.org/10.1093/femsec/fiz004>
55. Quiroz-Guzmán E, Peña-Rodríguez A, Vázquez-Juárez R, Barajas-Sandoval DR, Balcázar, JL, Martínez-Díaz SF. Bacteriophage cocktails as an environmentally-friendly approach to prevent *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio harveyi* infections in brine shrimp (*Artemia franciscana*) production. Aquaculture 2018;492:273-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2018.04.025>
56. Hoque MM, Naser IB, Bari SM, Zhu J, Mekalanos JJ, Faruque SM. Quorum regulated resistance of

- Vibrio cholerae* against environmental bacteriophages. Sci Rep 2016;6:37956. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep37956>
57. Mion S, Plener L, Rémy B, Daudé D, Chabrière É. Lactonase SsoPox modulates CRISPR-Cas expression in gram-negative proteobacteria using AHL-based quorum sensing systems. Res Microbiol 2019;170(6-7):296-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2019.06.004>
58. Mion S, Rémy B, Plener L, Brégeon F, Chabrière E, Daudé D. Quorum quenching lactonase strengthens bacteriophage and antibiotic arsenal against *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. Front Microbiol 2019;10:2049. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02049>
59. Fong K, Mu K, Rheault JG, Levesque RC, Kitts DD, Delaquis P, et al. Bacteriophage-insensitive mutants of antimicrobial-resistant *Salmonella enterica* are altered in their tetracycline resistance and virulence in caco-2 intestinal cells. Int J Mol Sci 2020;21(5):1883. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21051883>
60. Kunttu HMT, Runtuvuori-Salmela A, Sundell K, Wiklund T, Middelboe M, Landor L, et al. Bacteriophage resistance affects *Flavobacterium columnare* virulence partly via mutations in genes related to gliding motility and the Type IX secretion system. Appl Environ Microbiol 2021;87(16):e0081221. DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.00812-21>
61. Frosini SM, Loeffler A. Treating canine pyoderma with topical antibacterial therapy. In Pract 2020;42(6):323-30. DOI: <https://doi.org/10.1136/inp.m.2591>
62. Hoffman PS. Antibacterial discovery: 21st century challenges. Antibiotics (Basel). 2020;9(5):213. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9050213>
63. Federici S, Nobs SP, Elinav E. Phages and their potential to modulate the microbiome and immunity. Cell Mol Immunol 2021;18(4):889-904. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00532-4>
64. Nainu F, Permana AD, Djide NJN, Anjani QK, Utami RN, Rumata NR, et al. Pharmaceutical approaches on antimicrobial resistance: prospects and challenges. Antibiotics (Basel) 2021;10(8):981. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080981>
65. Kwiatek M, Parasion S, Nakonieczna A. Therapeutic bacteriophages as a rescue treatment for drug-resistant infections - an in vivo studies overview. J Appl Microbiol 2020;128(4):985-1002. DOI: <https://doi.org/10.1111/jam.14535>
66. Beco L, Guaguère E, Lorente Méndez C, Noli C, Nuttall T, Vroom M. Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections (1): diagnosis based on clinical presentation, cytology and culture. Vet Rec 2013;172(3):72-8. DOI: <https://doi.org/10.1136/vr.101069>
67. Hillier A, Lloyd DH, Weese JS, Blondeau JM, Boothe D, Breitschwerdt E, et al. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). Vet Dermatol 2014;25(3):163-e43. DOI: <https://doi.org/10.1111/vde.12118>
68. Summers JF, Hendricks A, Brodbelt DC. Prescribing practices of primary-care veterinary practitioners in dogs diagnosed with bacterial pyoderma. BMC Vet Res 2014;10:240. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0240-5>
69. Goggs R, Menard JM, Altier C, Cummings KJ, Jacob ME, Lalonde-Paul DF, et al. Patterns of antimicrobial drug use in veterinary primary care and specialty practice: A 6-year multi-institution

- study. J Vet Intern Med 2021;35(3):1496-508. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.16136>
70. Gómez-Poveda B, Moreno MA. Antimicrobial prescriptions for dogs in the capital of Spain. Front Vet Sci 2018;5:309. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00309>
71. Alcantara GLC, Pinello KC, Severo M, Niza-Ribeiro J. Antimicrobial resistance in companion animals - Veterinarians' attitudes and prescription drivers in Portugal. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2021;76:101640. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2021.101640>
72. Singleton DA, Pinchbeck GL, Radford AD, Arsevska E, Dawson S, Jones PH, et al. Factors associated with prescription of antimicrobial drugs for dogs and cats, United Kingdom, 2014-2016. Emerg Infect Dis 2020;26(8):1778-91. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2608.191786>
73. Wu J, Zeng H, Qian X, Li Y, Xue F, Ren J, et al. Pre-treatment with phages achieved greater protection of mice against infection with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* than post-treatment. Res Vet Sci 2022;150:72-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2022.03.022>
74. Abedon ST. Use of phage therapy to treat long-standing, persistent, or chronic bacterial infections. Adv Drug Deliv Rev 2019;145:18-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.06.018>
75. De Lucia M, Bardagi M, Fabbri E, Ferreira D, Ferrer L, Scarpella F, et al. Rifampicin treatment of canine pyoderma due to multidrug-resistant meticillin-resistant staphylococci: a retrospective study of 32 cases. Vet Dermatol 2017;28(2):171-e36. DOI: <https://doi.org/10.1111/vde.12404>
76. Consejo General de Veterinarios. Código deontológico para el ejercicio de la profesión veterinaria [Internet]. Madrid: Consejo General de Veterinarios; 2019 [citado 22 de mayo de 2022]. 36 p. Recuperado a partir de: <https://colegioveterinarios.net/wp-content/uploads/2018/10/BORRADOR-C%C3%93DIGO-DEONTOL%C3%93GICO-PARA-EL-EJERCICIO-DE-LA-PROFESI%C3%93N-VETERINARIA-Versi%C3%B3n-Sep-tiembre-de-2018.pdf>
77. Petetta F, Ciccocioppo R. Public perception of laboratory animal testing: Historical, philosophical, and ethical view. Addict Biol 2021;26(6):e12991. DOI: <https://doi.org/10.1111/adb.12991>
78. Hawkins C, Harper D, Burch D, Anggård E, Sothill J. Topical treatment of *Pseudomonas aeruginosa* otitis of dogs with a bacteriophage mixture: a before/after clinical trial. Vet Microbiol 2010;146(3-4):309-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.05.014>
79. Loganathan A, Manohar P, Eniyan K, Vinodkumar CS, Leptihn S, Nachimuthu R. Phage therapy as a revolutionary medicine against Gram-positive bacterial infections. Beni Suef Univ J Basic Appl Sci 2021;10(1):49. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43088-021-00141-8>
80. Principi N, Silvestri E, Esposito S. Advantages and limitations of bacteriophages for the treatment of bacterial infections. Front Pharmacol 2019;10:513. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00513>
81. Oechslin F. Resistance development to bacteriophages occurring during bacteriophage therapy. Viruses 2018;10(7):351. DOI: <https://doi.org/10.3390/v10070351>
82. Ngiam L, Schembri MA, Weynberg K, Guo J. Bacteriophage isolated from non-target bacteria demonstrates broad host range infectivity against multidrug-resistant bacteria. Environ Microbiol 2021;23(9):5569-86. DOI: <https://doi.org/10.1111/1462-2920.15714>
83. Shen Y, Loessner MJ. Beyond antibacterials - exploring bacteriophages as antivirulence agents.

- Curr Opin Biotechnol 2021;68:166-73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.11.004>
84. Castillo D, Christiansen RH, Dalsgaard I, Madsen L, Middelboe M. Bacteriophage resistance mechanisms in the fish pathogen *Flavobacterium psychrophilum*: Linking genomic mutations to changes in bacterial virulence factors. Appl Environ Microbiol 2015;81(3):1157-67. DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.03699-14>
85. Henrici De Angelis L, Poerio N, Di Pilato V, De Santis F, Antonelli A, Thaller MC, et al. Phage resistance is associated with decreased virulence in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* of the clonal group 258 Clade II lineage. Microorganisms 2021;9(4):762. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040762>
86. Markwitz P, Olszak T, Gula G, Kowalska M, Arabski M, Drulis-Kawa Z. Emerging phage resistance in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 is accompanied by an enhanced heterogeneity and reduced virulence. Viruses 2021;13(7):1332. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13071332>
87. Berryhill BA, Huseby DL, McCall IC, Hughes D, Levin BR. Evaluating the potential efficacy and limitations of a phage for joint antibiotic and phage therapy of *Staphylococcus aureus* infections. Proc Natl Acad Sci USA 2021;118(10):e2008007118. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2008007118>
88. Gu Liu C, Green SI, Min L, Clark JR, Salazar KC, Terwilliger AL, et al. Phage-antibiotic synergy is driven by a unique combination of antibacterial mechanism of action and stoichiometry. mBio 2020;11(4):e01462-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.01462-20>
89. Segall AM, Roach DR, Strathdee SA. Stronger together? Perspectives on phage-antibiotic synergy in clinical applications of phage therapy. Curr Opin Microbiol 2019;51:46-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.03.005>
90. Mašlaňová I, Stříbná S, Doškař J, Pantůček R. Efficient plasmid transduction to *Staphylococcus aureus* strains insensitive to the lytic action of transducing phage. FEMS Microbiol Lett 2016;363(19):fnw211. DOI: <https://doi.org/10.1093/femsle/fnw211>
91. Enault F, Briet A, Bouteille L, Roux S, Sullivan MB, Petit MA. Phages rarely encode antibiotic resistance genes: a cautionary tale for virome analyses. ISME J 2017;11(1):237-47. DOI: <https://doi.org/10.1038/ismej.2016.90>
92. Tamariz JH, Lezameta L, Guerra H. Fagoterapia frente a infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en ratones. Rev Perú Med Exp Salud Publica 2014;31(1):69-77. DOI: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2014.311.10>
93. Rezk N, Abdelsattar AS, Elzoghby D, Agwa MM, Abdelmoteleb M, Aly RG, et al. Bacteriophage as a potential therapy to control antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection through topical application onto a full-thickness wound in a rat model. J Genet Eng Biotechnol 2022;20(1):133. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43141-022-00409-1>
94. Colom J, Cano-Sarabia M, Otero J, Cortés P, MasPOCH D, Llagostera M. Liposome-encapsulated bacteriophages for enhanced oral phage therapy against *Salmonella* spp. Appl Environ Microbiol 2015;81(14):4841-9. DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.00812-15>
95. Kaikabo AA, AbdulKarim SM, Abas F. Evaluation of the efficacy of chitosan nanoparticles loaded ΦKAZ14 bacteriophage in the biological control of colibacillosis in chickens. Poult Sci 2017;96(2):295-302. DOI: <https://doi.org/10.3382/ps/pew255>

96. Tie K, Yuan Y, Yan S, Yu X, Zhang Q, Xu H, et al. Isolation and identification of *Salmonella pul-lorum* bacteriophage YSP2 and its use as a therapy for chicken diarrhea. *Virus Genes* 2018;54(3):446-56. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11262-018-1549-0>
97. Iwano H, Inoue Y, Takasago T, Kobayashi H, Furusawa T, Taniguchi K, et al. Bacteriophage Φ SA012 has a broad host range against *Staphylococcus aureus* and effective lytic capacity in a mouse mastitis model. *Biology (Basel)* 2018;7(1):8. DOI: <http://doi.org/10.3390/biology7010008>
98. Ji J, Liu Q, Wang R, Luo T, Guo X, Xu M, et al. Identification of a novel phage targeting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in vitro and in vivo. *Microb Pathog* 2020;149:104317. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104317>
99. Shimamori Y, Mitsunaka S, Yamashita H, Suzuki T, Kitao T, Kubori T, et al. Staphylococcal phage in combination with *Staphylococcus epidermidis* as a potential treatment for *Staphylococcus aureus*-associated atopic dermatitis and suppressor of phage-resistant mutants. *Viruses* 2020;13(1):7. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13010007>
100. Shetru MN, Karched M, Agsar D. Locally isolated broad host-range bacteriophage kills methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an in vivo skin excisional wound model in mice. *Microb Pathog* 2021;152:104744. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104744>
101. Duarte AC, Fernández L, De Maesschalck V, Gutiérrez D, Campelo AB, Briers Y, et al. Synergistic action of phage phiIPLA-RODI and lytic protein CHAPSH3b: a combination strategy to target *Staphylococcus aureus* biofilms. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2021;7:39. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00208-5>
102. Son Y, Bae S. In vitro efficacy of N-acetylcysteine in combination with antimicrobial agents against *Pseudomonas aeruginosa* in canine otitis externa. *Korean J Vet Res* 2021;61(2):e16. DOI: <https://doi.org/10.14405/kjvr.2021.61.e16>
103. Furusawa T, Iwano H, Higuchi H, Yokota H, Usui M, Iwasaki T, et al. Bacteriophage can lyse antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from canine diseases. *J Vet Med Sci* 2016;78(6):1035-8. DOI: <https://doi.org/10.1292%2Fjvms.15-0310>
104. Miller RW, Skinner EJ, Sulakvelidze A, Mathis GF, Hofacre CL. Bacteriophage therapy for control of necrotic enteritis of broiler chickens experimentally infected with *Clostridium perfringens*. *Avian Dis* 2010;54(1):33-40. DOI: <https://doi.org/10.1637/8953-060509-Reg.1>
105. Hong SS, Jeong J, Lee J, Kim S, Min W, Myung H. Therapeutic effects of bacteriophages against *Salmonella gallinarum* infection in chickens. *J Microbiol Biotechnol* 2013;23(10):1478-83. DOI: <https://doi.org/10.4014/jmb.1304.04067>
106. Seo BJ, Song ET, Lee K, Kim JW, Jeong CG, Moon SH, et al. Evaluation of the broad-spectrum lytic capability of bacteriophage cocktails against various *Salmonella* serovars and their effects on weaned pigs infected with *Salmonella typhimurium*. *J Vet Med Sci* 2018;80(6):851-60. DOI: <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0501>
107. Naghizadeh M, Karimi Torshizi MA, Rahimi S, Dalgaard TS. Synergistic effect of phage therapy using a cocktail rather than a single phage in the control of severe colibacillosis in quails. *Poult Sci* 2019;98(2):653-63. DOI: <https://doi.org/10.3382/ps/pey414>
108. Schulz P, Robak S, Dastyh J, Siwicki AK. Influence of bacteriophages cocktail on European eel (*Anguilla anguilla*) immunity and survival after experimental challenge. *Fish Shellfish Immunol* 2019;84:28-37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.09.056>

109. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2018;18(3):318-27. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
110. Fayed MS, Hakim TA, Agwa MM, Abdelmoteleb M, Aly RG, Montaser NN, et al. Topically applied bacteriophage to control multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* infected wound in a rat model. *Antibiotics (Basel)* 2021;10(9):1048. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091048>
111. Astaiza Martínez JM, Benavides Melo CJ, Muñoz García GK, Mora Muñoz MF, Chaves Velasquez CA. Principales hábitos de medicación por los propietarios de caninos que acuden a consulta veterinaria en Pasto, Nariño, Colombia. *Rev Colomb Cienc Quim Farm* 2016;45(1):92-108. DOI: <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v45n1.58019>
112. Shokri D, Soleimani-Delfan A, Fatemi SM. Assessment of phage cocktails with extended host range activity against antibiotic resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Comp Clin Pathol* 2017;26(2):417-22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00580-016-2394-y>
113. Gupta P, Singh HS, Shukla VK, Nath G, Bhartiya SK. Bacteriophage therapy of chronic nonhealing wound: clinical study. *Int J Low Extrem Wounds* 2019;18(2):171-5. DOI: <https://doi.org/10.1177/1534734619835115>
114. Kiflelew LG, Warner MS, Morales S, Vaughan L, Woodman R, Fitridge R, et al. Efficacy of phage cocktail AB-SA01 therapy in diabetic mouse wound infections caused by multi-drug-resistant *Staphylococcus aureus*. *BMC Microbiol* 2020;20(1):204. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01891-8>
115. Nakamura T, Kitana J, Fujiki J, Takase M, Iyori K, Simoike K, et al. Lytic activity of polyvalent staphylococcal bacteriophage PhiSA012 and its endolysin Lys-PhiSA012 against antibiotic-resistant staphylococcal clinical isolates from canine skin infection sites. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:234. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00234>
116. Azam AH, Kadoi K, Miyanaga K, Usui M, Tamura Y, Cui L, et al. Analysis host-recognition mechanism of staphylococcal kayvirus ϕ SA039 reveals a novel strategy that protects *Staphylococcus aureus* against infection by *Staphylococcus pseudintermedius* Siphoviridae phages. *Appl Microbiol Biotechnol* 2019;103(16):6809-23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-019-09940-7>
117. de Melo ACC, da Mata Gomes A, Melo FL, Ardisson-Araújo DMP, de Vargas APC, Ely VL, et al. Characterization of a bacteriophage with broad host range against strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from domestic animals. *BMC Microbiol* 2019;19(1):134. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1481-z>
118. Zeman M, Bárdy P, Vrbovska V, Roudnický P, Zdráhal Z, Růžicková V, et al. New genus Fibrolongavirus in Siphoviridae phages of *Staphylococcus pseudintermedius*. *Viruses* 2019;11(12):1143. DOI: <https://doi.org/10.3390/v11121143>
119. Urban-Chmiel R, Balicki I, Świąder K, Nowaczek A, Pyzik E, Stępień-Pyśniak D, et al. The in vitro efficacy of eye drops containing a bacteriophage solution specific for *Staphylococcus* spp. isolated from dogs with bacterial conjunctivitis. *Ir Vet J* 2020;73(1):21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13620-020-00175-x>

120. Kwon J, Kim SW, Kim SG, Kang JW, Jung WJ, Lee SB, et al. The Characterization of a novel phage, pPa_SNUABM_DT01, infecting *Pseudomonas aeruginosa*. Microorganisms 2021;9(10):2040. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102040>
121. Chadha P, Katare OP, Chhibber S. In vivo efficacy of single phage versus phage cocktail in resolving burn wound infection in BALB/c mice. Microb Pathog 2016;99:68-77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.08.001>
122. Anand T, Virmani N, Bera B, Vaid R, Kumar A, Tripathi B. Applications of personalised phage therapy highlighting the importance of bacteriophage banks against emerging antimicrobial resistance. Def Life Sci J 2020;5(4):305-14. DOI: <https://doi.org/10.14429/dlsj.5.15760>
123. Yerushalmy O, Khalifa L, Gold N, Rakov C, Alkalay-Oren S, Adler K, et al. The Israeli Phage Bank (IPB). Antibiotics 2020;9(5):269. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9050269>
124. Kumari S, Harjai K, Chhibber S. Bacteriophage versus antimicrobial agents for the treatment of murine burn wound infection caused by *Klebsiella pneumoniae* B5055. J Med Microbiol 2011;60(Pt 2):205-10. DOI: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.018580-0>
125. Ding B, Li Q, Guo M, Dong K, Zhang Y, Guo X, et al. Prevention of dermal abscess formation caused by *Staphylococcus aureus* using phage JD007 in nude mice. Front Microbiol 2018;9:1553. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01553>
126. Sevilla-Navarro S, Marín C, Cortés V, García C, Vega S, Catalá-Gregori P. Autophagy as a control measure for Salmonella in laying hens. Poult Sci 2018;97(12):4367-73. DOI: <https://doi.org/10.3382/ps/pey294>
127. Rohde C, Resch G, Pirnay JP, Blasdel BG, Debarbieux L, Gelman D, et al. Expert opinion on three phage therapy related topics: bacterial phage resistance, phage training and prophages in bacterial production strains. Viruses 2018;10(4):178. DOI: <https://doi.org/10.3390/v10040178>
128. Moreno PS, Wagner J, Mansfield CS, Stevens M, Gilkerson JR, Kirkwood CD. Characterisation of the canine faecal virome in healthy dogs and dogs with acute diarrhoea using shotgun metagenomics. PLoS One 2017;12(6):e0178433. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178433>
129. Moreno PS, Wagner J, Kirkwood CD, Gilkerson JR, Mansfield CS. Characterization of the fecal virome in dogs with chronic enteropathy. Vet Microbiol 2018;221:38-43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.05.020>
130. Wang S, Zhao T, Yu X, Lin Z, Hua X, Cui L. Characterization of tick viromes collected from dogs in China. Biosafety and Health 2020;2(2):79-88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bsheal.2020.03.002>
131. Horiuk Y, Horiuk V, Kukhtyn M, Tsvihun A, Kernychnyi S. Characterization of lytic activity of phage SAvB14 on *Staphylococcus aureus* variant bovis. J Adv Vet Anim Res 2020;7(3):509-13. DOI: <https://doi.org/10.5455/javar.2020.g447>

Nota del Editor:

Journal of the Selva Andina Animal Science (JSAAS). Todas las afirmaciones expresadas en este artículo son únicamente de los autores y no representan necesariamente las de sus organizaciones afiliadas, o las del editor, editores y los revisores. Cualquier producto que pueda ser evaluado en este artículo, o la afirmación que pueda hacer su fabricante, no está garantizado o respaldado por el editor.