

Bacteriófagos aislados de peces: una alternativa biotecnológica para el control de enfermedades en acuicultura

Bacteriophages isolated from fish: a biotechnological alternative for disease control in aquaculture

Paulina Quiroz Ballesteros^a, Nydia Edith Reyes-Rodríguez^a, Víctor Manuel Martínez Juárez^a, Margarita Islas Pelcastre^a, Juana Juárez Muñoz^a, Erick Castillo Muñoz^{a*}

Abstract:

Bacteriophages isolated from fish are an innovative biotechnological alternative for controlling bacterial diseases in aquaculture. These viruses are widely distributed and play an essential role in regulating microbial communities. Their application in phage therapy is becoming established as a sustainable strategy against the excessive use of antibiotics, due to their ability to eliminate pathogenic bacteria without affecting the microbiota or generating environmental waste. Phages are primarily classified into two categories: lytic, which destroy bacterial cells through lysis, and lysogenic, which integrate their genome into the bacterial host, thereby participating in gene transfer and influencing microbial dynamics. Several studies have documented the efficacy of lytic phages isolated from fish and aquatic environments against pathogens of health importance, such as *Aeromonas hydrophila*, *Vibrio anguillarum*, *Edwardsiella ictaluri*, *Flavobacterium psychrophilum*, *Nocardia seriolae*, *Streptococcus agalactiae*, and others. Among the most relevant phages are PAh4, PZL-Ah152, Ahy-Yong1, PVN02, PVN06, FpV4, FpV9, FpV21, vB_VhaS_MAG7, VHML, VhKM4, and NS-I, which have shown high thermal stability, lytic capacity, and efficacy against multidrug-resistant strains. These findings support the development of phage cocktails as biocontrol tools applicable in both freshwater and marine systems, promoting the health of cultivated organisms and productive sustainability.

Keywords:

Bacteriophage, aquaculture biotechnology, and biological control

Resumen:

Los bacteriófagos aislados de peces constituyen una alternativa biotecnológica innovadora para el control de enfermedades bacterianas en la acuicultura. Estos virus están ampliamente distribuidos y desempeñan un papel esencial en la regulación de las comunidades microbianas. Su aplicación en fagoterapia se está consolidando como una estrategia sostenible frente al uso excesivo de antibióticos, debido a su capacidad para eliminar bacterias patógenas sin afectar el microbiota ni generar residuos ambientales. Los fagos se clasifican principalmente en líticos, que destruyen la célula bacteriana mediante lisis, y lisogénicos, que integran su genoma en el hospedero bacteriano y participan en la transferencia de genes y en la dinámica microbiana. Diversos estudios han documentado la eficacia de fagos líticos aislados de peces y de ambientes acuáticos frente a patógenos de importancia sanitaria, como *Aeromonas hydrophila*, *Vibrio anguillarum*, *Edwardsiella ictaluri*, *Flavobacterium psychrophilum*, *Nocardia seriolae*, *Streptococcus agalactiae*, entre otros. Entre los fagos más relevantes destacan PAh4, PZL-Ah152, Ahy-Yong1, PVN02, PVN06, FpV4, FpV9, FpV21, vB_VhaS_MAG7, VHML, VhKM4 y NS-I, los cuales han mostrado alta estabilidad térmica, capacidad lítica y eficacia frente a cepas multirresistentes. Estos hallazgos respaldan el desarrollo de cócteles fágicos como herramientas de biocontrol aplicables tanto en sistemas de agua dulce como en marinas, favoreciendo la sanidad de los organismos cultivados y la sostenibilidad productiva.

^a Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Instituto de Ciencias Agropecuarias. Santiago Tulantepec de Lugo Guerrero, Hidalgo, México. Paulina Quiroz Ballesteros <https://orcid.org/0009-0002-6285-504X>, qu398801@uaeh.edu.mx, Nydia Edith Reyes-Rodríguez <https://orcid.org/0000-0002-4307-8161>, nydia_edith@uaeh.edu.mx, Víctor Manuel Martínez Juárez <https://orcid.org/0000-0002-7426-6835>, victormj@uaeh.edu.mx, Margarita Islas Pelcastre <https://orcid.org/0000-0002-7416-9138>, mislal@uaeh.edu.mx, Juana Juárez Muñoz <https://orcid.org/0009-0003-2063-7025>, juana_juarez4981@uaeh.edu.mx

* Autor de Correspondencia: Erick Castillo Muñoz <https://orcid.org/0009-0009-1081-4175>, ca320174@uaeh.edu.mx

Palabras clave: bacteriófago, biotecnología acuícola, control biológico

1. Introducción

La acuicultura es una de las industrias pecuarias de mayor crecimiento, con una producción cercana a 185 millones de toneladas, de las cuales el 89% se utiliza para el consumo humano, equivalente a 20.7 kg de consumo per cápita a nivel mundial [1]. Sin embargo, la producción acuícola se ve afectada por la presencia de patógenos como *Aeromonas hydrophila*, *Vibrio harveyi*, *Pseudomonas fluorescens*, *Flavobacterium psychrophilum*, *Lactobacillus* spp., *Lactococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Alteromonas* spp., *Arthrobacter* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Paenibacillus* spp., *Phaeobacter* spp., *Pseudoalteromonas* spp., *Shewanella* spp., *Rhodospiridium* spp., *Roseobacter* spp. y *Streptomyces* spp., afectando la salud y productividad acuícola [2, 3]. No obstante, las enfermedades bacterianas representan uno de los principales retos, generando pérdidas económicas significativas, ya que las especies acuáticas son altamente susceptibles a múltiples coinfecciones o infecciones bacterianas al estar expuestas a una amplia variedad de microorganismos patógenos presentes en su entorno [4]. A esta problemática se suma la creciente resistencia antimicrobiana (RAM), derivada del uso preventivo o terapéutico de antibióticos en los cuerpos de agua, lo que limita la eficacia de los tratamientos convencionales y compromete la sanidad acuícola [5].

Ante esta situación, resulta indispensable promover alternativas biotecnológicas basadas en el uso de bacteriófagos, dentro de un enfoque de desarrollo sostenible. Actualmente, la escasez de nuevos antibióticos eficaces frente a bacterias resistentes ha generado un creciente interés en el estudio de alternativas biológicas, como los bacteriófagos [2], que actúan de manera específica contra bacterias patógenas sin afectar el microbiota ni generar residuos en el ambiente [6].

En este contexto, el objetivo es identificar los bacteriófagos aislados a partir de peces y evaluar su posible aplicación en fagoterapia como herramienta biotecnológica emergente para el control de patógenos en la acuicultura, contribuyendo así a mejorar la sanidad y sostenibilidad de los sistemas acuícolas, y garantizando un crecimiento continuo y una contribución efectiva al abastecimiento global de alimentos inocuos y seguros.

2. Bacteriófagos

Los bacteriófagos son virus que infectan exclusivamente a organismos procariotas, en cuyo interior se multiplican aprovechando la maquinaria celular de su hospedero. Se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y se consideran los agentes biológicos más abundantes del planeta, con una población estimada en torno a 10^6 partículas a nivel mundial [7]. Estos virus presentan una alta especificidad hacia las bacterias que infectan, la cual está determinada por la presencia de receptores en la superficie de la célula hospedera, tales como flagelos, cápsulas, lipopolisacárido o proteínas de la membrana externa, que actúan como puntos de anclaje para el fago [8]. La microscopía electrónica ha permitido la visualización detallada de cientos de tipos de fagos, algunos de los cuales parecen tener, coloquialmente, cabezas, patas y colas. A pesar de su apariencia, los fagos son inmóviles y dependen del movimiento browniano para entrar en contacto con sus objetivos. Debido a su especificidad y capacidad para lisar bacterias, los bacteriófagos se consideran agentes de biocontrol con potenciales aplicaciones profilácticas y terapéuticas frente a infecciones bacterianas, actuando como parásitos intracelulares obligados de las bacterias [9].

3. Clasificación

Los bacteriófagos se clasifican, con base en su estrategia replicativa, en dos categorías principales: (1) fagos líticos, los cuales aprovechan la maquinaria biosintética del hospedero bacteriano para replicar su genoma y ensamblar nuevas partículas virales, culminando con la lisis celular mediada por enzimas como holinas y endolisinas; y (2) fagos lisogénicos, que integran su material genético en el cromosoma bacteriano, estableciendo un estado de profago que se replica de manera sincrónica con la célula huésped [10]. Esta integración no solo confiere inmunidad frente a infecciones secundarias por fagos homólogos, sino que también puede modular las características fisiológicas del hospedero, favoreciendo una interacción simbiótica. En condiciones de infección única, el ciclo lítico suele predominar, mientras que en infecciones múltiples aumenta la probabilidad de establecimiento del ciclo lisogénico [6,9,11].

4. Bacteriófagos y su papel en la resistencia y tolerancia a los antimicrobianos

Los bacteriófagos lisogénicos (templados) desempeñan un papel relevante en la propagación vertical y horizontal de genes de resistencia a antibióticos (ARG). Estos fagos pueden integrarse como profagos en el genoma bacteriano o persistir extracromosómicamente y, bajo condiciones de estrés bacteriano, inducir la replicación lítica [10]. Numerosos estudios han demostrado que los profagos portan ARG como *bla*_{TEM} y *bla*_{CTX-M-1} (beta-lactámicos), *mecA* (metilina), *armA* (aminoglucósidos), *qnrA* y *qnrS* (quinolonas), tanto en microbiotas humanas, animales como en ambientes acuáticos, donde actúan como reservorios de resistencia [12].

Tanto los fagos líticos como los lisogénicos son capaces de transferir genes de resistencia mediante transducción, un proceso en el que fragmentos de ADN bacteriano se empaquetan en las partículas virales durante la lisis [13]. Existen tres tipos principales de transducción: la especializada, en la que los fagos movilizan genes adyacentes a sus sitios de inserción; la generalizada, que ocurre cuando el ADN bacteriano se incorpora accidentalmente en la cápside del fago; y la transducción lateral, que permite transferir grandes fragmentos del genoma bacteriano con una eficiencia hasta mil veces mayor que la generalizada [10]. Estos mecanismos favorecen la transferencia horizontal de genes de resistencia entre distintas especies bacterianas, lo que evidencia la relevancia de los fagos en la evolución y dispersión de la resistencia bacteriana. Además, algunos estudios sugieren que ciertos fagos pueden estimular la conjugación bacteriana, incrementando la movilidad de los elementos genéticos conjugativos y, con ello, la propagación de la resistencia tanto a antibióticos como a los propios fagos [14].

5. Bacteriófagos aislados a partir de especies acuáticas

Los bacteriófagos aislados de especies acuáticas constituyen una fuente biotecnológica de gran interés para la sanidad en la acuicultura. Estos virus, que infectan de manera específica a bacterias patógenas, se encuentran ampliamente distribuidos en ambientes acuáticos como lagos, ríos, estanques y sistemas de cultivo de peces, donde interactúan constantemente con las comunidades microbianas. Su presencia en el

microbioma acuático refleja la intensa dinámica ecológica entre bacterias y fagos, la cual influye tanto en la regulación de poblaciones bacterianas como en el equilibrio microbiano de los ecosistemas acuáticos [4,15].

El aislamiento de bacteriófagos a partir de peces y de su entorno, como agua, sedimentos o mucosas, permite identificar fagos con potencial terapéutico frente a patógenos de relevancia sanitaria en la acuicultura, tales como *Aeromonas* spp., *Edwardsiella* spp., *Flavobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Vibrio* spp. [2]. Estos fagos presentan especificidad hacia sus hospederos bacterianos, lo que posibilita su aplicación dirigida en estrategias de fagoterapia, tanto de manera profiláctica como terapéutica, reduciendo la dependencia de antibióticos en los sistemas de producción acuícola.

Durante la última década, diversos estudios han demostrado el potencial de los fagos como agentes terapéuticos frente a bacterias de importancia sanitaria y económica en la acuicultura. Entre los patógenos más relevantes se encuentra *Aeromonas hydrophila*, un microorganismo ubicuo asociado a septicemias hemorrágicas y lesiones cutáneas en especies de agua dulce como la tilapia (*Oreochromis niloticus*), la carpa común (*Cyprinus carpio*) y la trucha arcoíris (*Oncorhynchus mykiss*) [16].

Los aislamientos fágicos han permitido identificar múltiples fagos líticos como pAh6.2TG, PZL-Ah152, pAh1 y pAh6-C, Ahy-Yong1, PAh4 y (Ah1, Pf1, Psp6, Ro1, Cf1, Lm1); estos presentan una elevada estabilidad térmica y actividad frente a cepas multirresistentes de *A. hydrophila* [17-22]. Estos resultados respaldan la posibilidad de formular cócteles fágicos de amplio espectro capaces de prevenir y controlar brotes infecciosos en sistemas de cultivo intensivos [22].

Otra de las problemáticas más significativas en la producción acuícola de agua salada está representada por las infecciones causadas por bacterias del género *Vibrio*, principalmente *Vibrio harveyi*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio parahaemolyticus* y *Vibrio alginolyticus*, que provocan cuadros de vibriosis caracterizados por necrosis de la piel, ulceraciones y elevada mortalidad. Investigaciones recientes (Tabla 1) han documentado la existencia de fagos efectivos, entre ellos vB_VhaS_MAG7, VhKM4 y VHML a partir de aislados de especies marinas como la dorada (*Sparus aurata*), el barramundi (*Lates calcarifer*) y el salmón del Atlántico (*Salmo salar*) [23-26]. Los fagos

mencionados anteriormente presentan una notable capacidad lítica y una alta estabilidad en condiciones salinas, lo que los convierte en candidatos ideales para el biocontrol de la vibriosis en ambientes marinos.

En los sistemas de agua fría, *Flavobacterium psychrophilum* constituye uno de los principales agentes etiológicos de la enfermedad bacteriana del agua fría. Este patógeno afecta especialmente a salmonidos juveniles [27]. Los fagos FpV4, FpV9 y FpV21, reportados por Castillo et al. (2015), han mostrado efectividad frente a cepas de *Flavobacterium psychrophilum* aisladas de trucha arcoíris (*Oncorhynchus mykiss*), confirmando su potencial en programas profilácticos para la piscicultura en regiones templadas [28].

Por otra parte, en especies de bagre (*Ameiurus melas*), *Edwardsiella ictaluri* se reconoce como el agente causal de la septicemia entérica, una enfermedad de alto impacto económico. Los fagos PVN02 y PVN06, aislados a partir de la especie antes mencionada, ha demostrado propiedades líticas y estabilidad ambiental favorables para su aplicación terapéutica en criaderos de bagre [29].

Asimismo, *Tenacibaculum larymnensis*, asociado con lesiones ulcerativas en peces marinos [30] ha sido objeto de estudio por Tsertou et al. [31], quienes describieron el fago Mu (Larrie) LAR25, activo frente a cepas aisladas de salmón del Atlántico (*Salmo salar*), lubina europea (*Dicentrarchus labrax*), lenguado (*Solea senegalensis*) y rodaballo (*Scophthalmus maximus*) (Tabla 1). Estos hallazgos abren la posibilidad de utilizar fagos como tratamiento preventivo en sistemas marinos intensivos, especialmente durante las etapas larval y juvenil, cuando la susceptibilidad a las infecciones bacterianas es mayor.

En cuanto a las infecciones granulomatosas causadas por *Nocardia seriolae*, el fago NS-I descrito por Akmal et al. [32] mostró actividad contra este patógeno; el cual fue aislado a partir de Jureles (*Seriola quinqueradiata* y *Seriola dumerili*), ambas especies de alto valor comercial. La aplicación de fagos en estos casos es particularmente prometedora, ya que las infecciones por *Nocardia* suelen ser crónicas y difíciles de tratar con antibióticos convencionales.

Otros aislamientos relevantes incluyen fagos dirigidos a *Citrobacter braakii* con el fago vB_CbrM_HP1 [33], *Klebsiella pneumoniae* con el cóctel ΦKp_GWPB35 + ΦKp_GWPA139 [34], *Shewanella xiamenensis* con el

fago SXP01 [35] y *Streptococcus agalactiae* con los fagos STRA1, STRA2 y STRA3 [36]; lo que evidencia la amplitud de bacterias acuáticas susceptibles a infección fágica. Además, Schulz et al. [37] reportaron el desarrollo de BAFADOR®, un coctel comercial de fagos activos contra *Aeromonas hydrophila* y *Pseudomonas fluorescens*, utilizado con éxito en trucha arcoíris (*Oncorhynchus mykiss*) como tratamiento biológico preventivo (Tabla 1).

Bacteria	Tipo de fago	Tipo de pez	Referencia
<i>Aeromonas hydrophila</i>	Akh-2	Dojo (<i>Misgurnus anguillicaudatus</i>)	[16]
<i>Aeromonas hydrophila</i>	pAh1-C y pAh6-C	Dojo (<i>Misgurnus anguillicaudatus</i>)	[15]
<i>Aeromonas hydrophila</i>	PVN02	Pez Gato (<i>Ameiurus melas</i>)	[29]
<i>Aeromonas hydrophila</i>	pAh6.2TG	Tilapia del Nilo (<i>Oreochromis niloticus</i>)	[17]
<i>Aeromonas hydrophila</i>	PZL-Ah152	Carpa común (<i>Cyprinus carpio</i>)	[18]
<i>Aeromonas hydrophila</i>	Ahy-Yong1	Carpa común (<i>Cyprinus carpio</i>)	[20]
<i>Aeromonas hydrophila</i>	pAh-1	Pez cebra o danio cebra (<i>Danio rerio</i>)	[38]
<i>Aeromonas hydrophila</i>	AhMtk13a	Pez cebra o danio cebra (<i>Danio rerio</i>)	[39]
<i>Aeromonas hydrophila</i>	phiA034	No específica	[40]
<i>Aeromonas hydrophila</i>	TG25P y CT45P	Bagre (<i>Pangasianodon hypophthalmus</i>)	[41]
<i>Aeromonas hydrophila</i>	vB_AhaP_PZL-Ah8 y vB_AhaP_PZL-Ah1	Carpa común (<i>Cyprinus carpio</i>)	[42]
<i>Aeromonas hydrophila</i>	D6 y CF7	Carpa común (<i>Cyprinus carpio</i>)	[43]
<i>Aeromonas hydrophila</i>	phage two y phage 5	Bagre (<i>Pangasianodon hypophthalmus</i>)	[44]
<i>Aeromonas hydrophila</i>	vB_AehM_DM8, vB_AehP_DM11 ; vB_AehM_DM1, B_AehM_DM14	Tilapia del Nilo (<i>Oreochromis niloticus</i>)	[45]
<i>Aeromonas hydrophila</i>	PAh4	Tilapia del Nilo (<i>Oreochromis niloticus</i>)	[21]
<i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i>	BAFADOR®	Trucha arcoíris (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	[37]
<i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i> , <i>Citrobacter freundii</i> <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Raoultella ornithinolytica</i> <i>Pseudomonas putida</i>	Coctel (Ah1, Pf1, Psp6, Ro1, Cf1, Lm1)	Trucha arcoíris (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	[22]
<i>Aeromonas salmonicida</i>	AS-A	Lenguado senegalés (<i>Solea senegalensis</i>)	[46]
<i>Aeromonas salmonicida</i>	vB_AsM_ZHF	Rodaballo (<i>Scophthalmus maximus</i>)	[47]

<i>Aeromonas schubertii</i>	SD04	Tilapia del Nilo (<i>Oreochromis niloticus</i>)	[48]
<i>Citrobacter braakii</i>	vB_CbrM_HP1	Carpa común (<i>Cyprinus carpio</i>)	[33]
<i>Edwardsiella ictaluri</i>	PVN06	Bagre (<i>Ameiurus melas</i>)	[49]
<i>Flavobacterium psychrophilum</i>	FpV4, FpV9 y FpV21	Trucha arcoíris (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	[28]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	cocktail (ΦKp_GWPB35 + ΦKp_GWPA13 9)	Pez cebra o danio cebra (<i>Danio rerio</i>)	[34]
<i>Nocardia seriolae</i>	NS-I	Jureles (<i>Seriola quinqueradiata</i> y <i>Seriola dumerili</i>)	[32]
<i>Shewanella xiamenensis</i>	SXP01	Carpa común (<i>Cyprinus carpio</i>)	[35]
<i>Streptococcus agalactiae</i>	STRA1, STRA2, STRA3	Tilapia del Nilo (<i>Oreochromis niloticus</i>)	[36]
<i>Tenacibaculum larymnensis</i>	Mu (Larrie) LAR25	Salmón del Atlántico (<i>Salmo salar</i>), lubina europea (<i>Dicentrarchus labrax</i>), lenguado (<i>Solea senegalensis</i>), rodaballo (<i>Schophthalmus maximus</i>)	[31]
<i>Vibrio harveyi</i>	vB_VhaS_MAG7	Dorada (<i>Sparus aurata</i>)	[23]
<i>Vibrio harveyi</i>	VhKM4	Barramundi (<i>Lates calcarifer</i>)	[24]
<i>Vibrio harveyi</i> , <i>V. alginolyticus</i> , <i>V. harveyi</i> and <i>V. parahaemolyticus</i>	VHML	Corvinas amarillas (<i>Pseudosciaena crocea</i>), salmón del Atlántico (<i>Salmo salar</i>)	[26]
<i>Vibrio harveyi</i> , <i>Vibrio vulnificus</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>Vibrio mimicus</i> , <i>Vibrio anguillarum</i> , <i>Vibrio alginolyticus</i> , <i>Vibrio cholerae</i>	VhKM4	Pez asiático (<i>Scleropages formosus</i>)	[47]
<i>Vibrio splendidus</i>	N4-likeN4-likevB_VspP_pV a5	Pepino de mar (<i>Apostichopus japonicus</i>)	[50]

Tabla 1. Bacterias infectadas por fagos obtenidos a partir de peces

6. Fagoterapia

La fagoterapia en acuicultura se ha consolidado en los últimos años como una alternativa biotecnológica prometedora para el control de enfermedades bacterianas que afectan a peces y otros organismos acuáticos. Este enfoque se basa en el uso de bacteriófagos para prevenir o tratar infecciones causadas por patógenos de relevancia sanitaria y económica, como los géneros *Aeromonas*, *Vibrio*, *Flavobacterium* y *Pseudomonas* [16]. Ante este panorama, la fagoterapia ofrece una solución

biotecnológica innovadora que aprovecha la especificidad natural de los virus bacteriófagos para controlar microorganismos patógenos sin impactar negativamente el ambiente acuático, ya que tiene la capacidad de infectar y destruir bacterias específicas, por lo que representa una alternativa innovadora y sostenible para el control de enfermedades infecciosas [51].

Los bacteriófagos aislados de especies acuáticas constituyen una fuente biotecnológica de gran interés para la sanidad en la acuicultura, dado que se encuentran ampliamente distribuidos en ecosistemas como lagos, ríos, estanques y sistemas de cultivo de peces, donde interactúan activamente con las comunidades microbianas. Esta interacción constante refleja una dinámica ecológica compleja que regula las poblaciones bacterianas y mantiene el equilibrio microbiano en los ecosistemas acuáticos [4-5,15].

El aislamiento de fagos a partir de peces y de su entorno ha permitido identificar virus con potencial terapéutico frente a una amplia gama de bacterias patógenas de interés en la acuicultura, entre las que destacan *Aeromonas salmonicida*, *Aeromonas schubertii*, *Citrobacter freundii*, *Edwardsiella ictaluri*, *Flavobacterium psychrophilum*, *Klebsiella pneumoniae*, *Nocardia seriolae*, *Raoultella ornithinolytica*, *Shewanella xiamenensis*, *Streptococcus agalactiae*, *Tenacibaculum larymnensis*, así como diversas especies del género *Vibrio* (*Vibrio harveyi*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio mimicus*, *Vibrio anguillarum*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio cholerae* y *Vibrio splendidus*) [25-26,28,33, 43, 50]. Estos fagos presentan una alta especificidad hacia sus hospederos bacterianos, lo que permite su aplicación dirigida en estrategias profilácticas o terapéuticas para reducir la incidencia de infecciones y mejorar la sanidad de los sistemas de cultivo.

En conjunto, los avances científicos recopilados en estos estudios demuestran que los bacteriófagos constituyen una herramienta biotecnológica viable para el control biológico de enfermedades bacterianas en peces, tanto en sistemas de agua dulce como marina. La especificidad de su acción, su capacidad de autorreplicación y la ausencia de efectos secundarios los posicionan como una alternativa ecológica y sostenible frente al uso de antimicrobianos. Su aplicación no solo favorece el bienestar animal y la productividad de las unidades acuícolas, sino que también contribuye a mitigar la

resistencia antimicrobiana y a proteger los ecosistemas acuáticos.

7. Marco regulatorio y perspectivas en México

En México, el uso de bacteriófagos aislados de peces como alternativa para el control de enfermedades bacterianas en acuicultura aún carece de una regulación específica. Aunque su aplicación biotecnológica representa una opción sostenible frente al uso de antibióticos, actualmente las instituciones nacionales como el Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (SENASICA), la Comisión Nacional de Acuicultura y Pesca (CONAPESCA) y la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) solo generan estrategias para mantener y mejorar el estatus acuícola y pesquero del país [52]. Por lo que, por ahora, no existen lineamientos técnicos claros para el registro, la evaluación o la liberación ambiental de fagos empleados en peces o en el tratamiento del agua de cultivo.

Las agencias regulatorias, como la Food and Drug Administration (FDA) y la European Food Safety Authority (EFSA), han desarrollado marcos y lineamientos específicos para el uso de bacteriófagos, en el caso de la FDA, la normativa GRAS (Generally Recognized as Safe) autoriza la utilización de sustancias consideradas inocuas por la comunidad científica, sin requerir aprobación previa a su comercialización; este principio se extiende a los bacteriófagos empleados en la alimentación animal, particularmente aquellos destinados a controlar patógenos específicos en los sistemas de producción [53, 54].

En este mismo sentido, la OMS/Europa colabora con el Centro Mundial de Investigación y Desarrollo sobre la Resistencia Antimicrobiana en Berlín, explorando el potencial terapéutico de los fagos frente a la resistencia a los antimicrobianos [55].

Ante este panorama, México tiene la oportunidad de armonizar su legislación con los estándares internacionales, desarrollando guías técnicas y normativas específicas que garanticen la seguridad ambiental y sanitaria en el uso de fagos en peces. Esto fortalecería una acuicultura sostenible, competitiva y alineada con las metas globales de inocuidad y sanidad acuícola.

8. Conclusiones

La fagoterapia emerge como una estrategia biotecnológica avanzada con un alto potencial para el control de patógenos en la acuicultura. Su aplicación aprovecha la especificidad natural de los bacteriófagos para eliminar bacterias patógenas sin afectar la microbiota ni el medio ambiente, lo que la posiciona como una alternativa sostenible frente al uso excesivo de antibióticos. Sin embargo, la consolidación de esta herramienta requiere fortalecer la investigación sobre la interacción de los fagos con los sistemas biológicos acuáticos, su estabilidad en diferentes condiciones ambientales y los procesos biotecnológicos involucrados en su producción, purificación y formulación, aunado a esto, una complicación adicional es que la mayoría de los fagos empleados en sistemas acuícolas no han sido descritos en profundidad a nivel genético y proteico, lo que limita el conocimiento sobre su capacidad integral y sobre eventuales efectos nocivos. También, la principal barrera para el uso extensivo de la terapia con fagos en acuicultura es la carencia de información global, lo que dificulta su mejora mediante técnicas de biología molecular. La integración de la fagoterapia en programas de manejo sanitario representa un avance significativo hacia una acuicultura más sostenible y tecnológicamente innovadora, capaz de responder a los desafíos de la resistencia antimicrobiana y de mejorar la calidad e inocuidad de los productos acuícolas. En definitiva, el empleo de fagos como sustituto de los antibióticos frente a infecciones bacterianas en la acuicultura sigue en una etapa temprana. Se precisa avanzar en el estudio de la susceptibilidad de cepas virulentas, en la comprensión de los determinantes genéticos de la patogenicidad y en la dinámica evolutiva entre fagos y bacterias antes de poder implementar esta estrategia de forma consolidada.

Agradecimiento

Los autores agradecen a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación y al proyecto de Ciencia de Frontera CF-2025-I-941. "Proyecto apoyado por la "SECIHTI" en el año 2025."

Referencias

- [1] FAO. In brief to The State of World Fisheries and Aquaculture 2024: Blue transformation in action [Internet]. Rome: FAO; 2024 [citado 2025 sep 6]. Disponible en: <https://doi.org/10.4060/cd0690en>
- [2] Amillano-Cisneros JM, Fuentes-Valencia MA, Leyva-Morales JB, Savín-Amador M, Márquez-Pacheco H, Bastidas-Bastidas PJ, Leyva-Camacho L, De la Torre-Espinosa ZY, Badilla-Medina CN. Effects of Microorganisms in Fish Aquaculture from a Sustainable Approach: A Review. *Microorganisms*. 2025;13(3):485. doi: 10.3390/microorganisms13030485.
- [3] Mohammed EAH, Kovács B, Kuunya R, Mustafa EOA, Abbo ASH, Pál K. Antibiotic Resistance in Aquaculture: Challenges, Trends Analysis, and Alternative Approaches. *Antibiotics* (Basel). 2025;14(6):598. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14060598>
- [4] Albarella D, Dall'Ara P, Rossi L, Turin L. Bacteriophage Therapy in Freshwater and Saltwater Aquaculture Species. *Microorganisms*. 2025;13(4):831. doi: 10.3390/microorganisms13040831.
- [5] Liu R, Han G, Li Z, Cun S, Hao B, Zhang J, Liu X. Bacteriophage therapy in aquaculture: current status and future challenges. *Folia Microbiol* (Praha). 2022;67(4):573–590. doi: 10.1007/s12223-022-00965-6.
- [6] Huang Y, Wang W, Zhang Z, Gu Y, Huang A, Wang J, Hao H. Phage Products for Fighting Antimicrobial Resistance. *Microorganisms*. 2022;10(7):1324. doi: 10.3390/microorganisms10071324.
- [7] Liang X, Yang S, Radosevich M, Wang Y, Duan N, Jia Y. Bacteriophage-driven microbial phenotypic heterogeneity: ecological and biogeochemical importance. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2025;11(1):82. doi: 10.1038/s41522-025-00727-5.
- [8] Efenberger-Szmechtyk M, Nowak A. Bacteriophage Power: Next-Gen Biocontrol Strategies for Safer Meat. *Molecules*. 202530(17):3641. doi: 10.3390/molecules30173641.
- [9] Kasman LM, Porter LD. Bacteriophages. 2022 Sep 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
- [10] Chen Q, Dharmaraj T, Cai PC, Burgener EB, Haddock NL, Spakowitz AJ, Bollyky PL. Bacteriophage and Bacterial Susceptibility, Resistance, and Tolerance to Antibiotics. *Pharmaceutics*. 202214(7):1425. doi: 10.3390/pharmaceutics14071425.
- [11] Shang J, Wang K, Zhou Q, Wei Y. The Role of Quorum Sensing in Phage Lifecycle Decision: A Switch Between Lytic and Lysogenic Pathways. *Viruses*. 2025;17(3):317. doi: 10.3390/v17030317.
- [12] Quirós P, Colomer-Lluch M, Martínez-Castillo A, Miró E, Argente M, Jofre J, Navarro F, Muniesa M. Antibiotic resistance genes in the bacteriophage DNA fraction of human fecal samples. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):606–609. doi: 10.1128/AAC.01684-13.
- [13] Thierauf A, Perez G, Maloy AS. Generalized transduction. *Methods Mol Biol*. 2009;501:267–286. doi: 10.1007/978-1-60327-164-6_23.
- [14] Lin A, Jimenez J, Derr J, Vera P, Manapat ML, Esvelt KM, Villanueva L, Liu DR, Chen IA. Inhibition of bacterial conjugation by phage M13 and its protein g3p: quantitative analysis and model. *PLoS One*. 2011;6(5):e19991. doi: 10.1371/journal.pone.0019991.
- [15] Jun JW. A Concise Overview of Studies on Successful Real-World Applications of Bacteriophages in Aquaculture. *Viruses*. 2024;16(12):1843. doi: 10.3390/v16121843.
- [16] Akmal M, Rahimi-Midani A, Hafeez-Ur-Rehman M, Hussain A, Choi TJ. Isolation, Characterization, and Application of a Bacteriophage Infecting the Fish Pathogen *Aeromonas hydrophila*. *Pathogens*. 2020;9(3):215. doi: 10.3390/pathogens9030215.
- [17] Dien LT, Ky LB, Huy BT, Mursalim MF, Kayansamruaj P, Senapin S, Rodkhum C, Dong HT. Characterization and protective effects of lytic bacteriophage pAh6.2TG against a pathogenic multidrug-resistant *Aeromonas hydrophila* in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Transbound Emerg Dis*. 2022;69(4):e435–e450. doi: 10.1111/tbed.14321.
- [18] Feng C, Jia K, Chi T, Chen S, Yu H, Zhang L, Haidar Abbas Raza S, Alshammari AM, Liang S, Zhu Z, Li T, Qi Y, Shan X, Qian A, Zhang D, Zhang L, Sun W. Lytic bacteriophage PZL-Ah152 as biocontrol measures against lethal *Aeromonas hydrophila* without distorting gut microbiota. *Front Microbiol*. 2022;13:898961. doi: 10.3389/fmicb.2022.898961.
- [19] Jun JW, Kim JH, Shin SP, Han JE, Chai JY, Park SC. Protective effects of the *Aeromonas* phages pAh1-C and pAh6-C against mass mortality of the cyprinid loach (*Misgurnus anguillicaudatus*) caused by *Aeromonas hydrophila*. *Aquaculture*. 2013;416–417:289–295. doi: 10.1016/j.aquaculture.2013.09.045.
- [20] Pan L, Li D, Lin W, Liu W, Qu C, Qian M, Cai R, Zhou Q, Wang F, Tong Y. Novel *Aeromonas* phage AhY-Yong1 and its protective effects against *Aeromonas hydrophila* in brocade carp (*Cyprinus koi*). *Viruses*. 2022;14(11):2498. doi: 10.3390/v14112498.
- [21] Phumkhachorn P, Rattanachaikunsopon P. Use of bacteriophage to control experimental *Aeromonas hydrophila* infection in tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Pak J Biol Sci*. 2020;23(12):1659–1665. doi: 10.3923/pjbs.2020.1659.1665.
- [22] Zulkarneev ER, Aleshkin AV, Kiseleva IA, Rubalsky EO, Rubalsky OV. Bacteriophage cocktail effectively prolongs the shelf life of chilled fish. *Bull Exp Biol Med*. 2019;167(6):818–822. doi: 10.1007/s10517-019-04630-w.
- [23] Droubogiannis S, Pavlidi L, Skliros D, Fletmetakis E, Katharios P. Comprehensive characterization of a novel bacteriophage, vB_VhaS_MAG7 against a fish pathogenic strain of *Vibrio harveyi* and its in vivo efficacy in phage therapy trials. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):8200. doi: 10.3390/ijms24098200.
- [24] Lal TM, Sano M, Ransangan J. Isolation and characterization of large marine bacteriophage (Myoviridae), VhKM4 infecting *Vibrio harveyi*. *J Aquat Anim Health*. 2017;29(1):26–30. doi: 10.1080/08997659.2016.1249578.
- [25] Xu K, Wang Y, Yang W, Cai H, Zhang Y, Huang L. Strategies for Prevention and Control of Vibriosis in Asian Fish Culture. *Vaccines* (Basel). 2022;11(1):98. doi: 10.3390/vaccines11010098.

- [26] Zhang XH, He X, Austin B. *Vibrio harveyi*: a serious pathogen of fish and invertebrates in mariculture. *Mar Life Sci Technol*. 2020;2(3):231–245. doi: 10.1007/s42995-020-00037-z.
- [27] García-Domínguez M. Characterization of mutants of the fish pathogen *Flavobacterium psychrophilum*. *Methods Cell Biol*. 2025;197:1–16. doi: 10.1016/bs.mcb.2025.07.001.
- [28] 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):1157–1167. doi: 10.1128/AEM.03699-14.
- [29] Dang THO, Xuan TTT, Duyen LTM, Le NP, Hoang HA. Protective efficacy of phage PVN02 against haemorrhagic septicemia in striped catfish *Pangasianodon hypophthalmus* via oral administration. *J Fish Dis*. 2021;44(8):1255–1263. doi: 10.1111/jfd.13387.
- [30] Olsen AB, Spilsberg B, Nilsen HK, Lagesen K, Gulla S, Avendaño-Herrera R, Irgang R, Duchaud E, Colquhoun DJ. *Tenacibaculum piscium* sp. nov., isolated from skin ulcers of sea-farmed fish, and description of *Tenacibaculum finnmarkense* sp. nov. with subdivision into genomovars finnmarkense and ulcerans. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2020;70(12):6079–6090. doi: 10.1099/ijsem.0.004501.
- [31] Tsertou MI, Triga A, Droubogiannis S, Kokkari C, Anasi G, Katharios P. Isolation and characterization of a novel *Tenacibaculum* species and a corresponding bacteriophage from a Mediterranean fish hatchery: description of *Tenacibaculum larymnensis* sp. nov. and *Tenacibaculum* phage Larrie. *Front Microbiol*. 2023;14:1078669. doi: 10.3389/fmicb.2023.1078669.
- [32] Akmal M, Araki K, Nishiki I, Yoshida T. Isolation and complete genome sequencing of NS-I, a lytic bacteriophage infecting fish pathogenic strains of *Nocardia seriolae*. *Phage (New Rochelle)*. 2023;4(4):151–158. doi: 10.1089/phage.2023.0019.
- [33] Huang C, Feng C, Liu X, Zhao R, Wang Z, Xi H, Ou H, Han W, Guo Z, Gu J, Zhang L. The bacteriophage vB_CbrM_HP1 protects crucian carp against *Citrobacter braakii* infection. *Front Vet Sci*. 2022;9:888561. doi: 10.3389/fvets.2022.888561.
- [34] Li J, Yan B, He B, Li L, Zhou X, Wu N, Wang Q, Guo X, Zhu T, Qin J. Development of phage resistance in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* is associated with reduced virulence: a case report of a personalised phage therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(12):1601.e1–1601.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2023.08.022.
- [35] Li C, Zhang Y, Peng Y, Zhang G, Xie J, Long X, Qian L, Hu Y, Hu S. SXP01: a novel bacteriophage for combating *Shewanella xiamenensis* in aquaculture. *Front Microbiol*. 2025;16:1652450. doi: 10.3389/fmicb.2025.1652450.
- [36] Abdel-Razek N, Khalil RH, Abdelrahim TMM, Fathi M, Metwaly SA. Isolation and in vitro evaluation of bacteriophage therapy targeting *Streptococcus agalactiae* in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*): a potential approach to sustainable disease management in aquaculture. *J Fish Dis*. 2025;7:e70019. doi: 10.1111/jfd.70019.
- [37] Schulz P, Pajdak-Czaus J, Robak S, Dastyh J, Siwicki AK. Bacteriophage-based cocktail modulates selected immunological parameters and post-challenge survival of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *J Fish Dis*. 2019;42(8):1151–1160. doi: 10.1111/jfd.13026.
- [38] Easwaran M, Dananjaya SHS, Park SC, Lee J, Shin HJ, De Zoysa M. Characterization of bacteriophage pAh-1 and its protective effects on experimental infection of *Aeromonas hydrophila* in zebrafish (*Danio rerio*). *J Fish Dis*. 2017;40(6):841–846. doi: 10.1111/jfd.12536.
- [39] Janelidze N, Jaiani E, Didebulidze E, Kusradze I, Kotorashvili A, Chalidze K, Porchkhidze K, Khukhunashvili T, Tsertsvadze G, Jgenti D, Bajashvili T, Tediashvili M. Phenotypic and genetic characterization of *Aeromonas hydrophila* phage AhMtk13a and evaluation of its therapeutic potential on simulated *Aeromonas* infection in *Danio rerio*. *Viruses*. 2022;14(2):412. doi: 10.3390/v14020412.
- [40] Ye Y, Tong G, Chen G, Huang L, Huang L, Jiang X, Wei X, Lin M. The characterization and genome analysis of a novel phage phiA034 targeting multiple species of *Aeromonas*. *Virus Res*. 2023;15:336:199193. doi: 10.1016/j.virusres.2023.199193.
- [41] Hoang AH, Tran TTX, Le PN, Dang THO. Selection of phages to control *Aeromonas hydrophila*—an infectious agent in striped catfish. *Biocontrol Sci*. 2019;24(1):23–28. doi: 10.4265/bio.24.23.
- [42] Yu H, Zhang L, Feng C, Chi T, Qi Y, Abbas Raza SH, Gao N, Jia K, Zhang Y, Fan R, Cai R, Qian A, Li Y, Sun W, Shan X, Liu N, Zhang L. A phage cocktail for controlling the development of phage resistance in multidrug-resistant *Aeromonas hydrophila* has great therapeutic potential. *Microb Pathog*. 2022;162:105374. doi: 10.1016/j.micpath.2021.105374.
- [43] Rai S, Tyagi A, BTNK. Oral feed-based administration of phage cocktail protects rohu fish (*Labeo rohita*) against *Aeromonas hydrophila* infection. *Arch Microbiol*. 2024;206(5):219. doi: 10.1007/s00203-024-03951-3.
- [44] Le TS, Nguyen TH, Vo HP, Doan VC, Nguyen HL, Tran MT, Tran TT, Southgate PC, Kurtböke Dİ. Protective effects of bacteriophages against *Aeromonas hydrophila* species causing motile *Aeromonas* septicemia (MAS) in striped catfish. *Antibiotics (Basel)*. 2018;7(1):16. doi: 10.3390/antibiotics7010016.
- [45] Gordola KMC, Boctuanon FAU, Diolata RAA, Pedro MBD, Gutiérrez TAD, Papa RDS, Papa DMD. Evaluation of phage delivery systems on induced motile *Aeromonas* septicemia in *Oreochromis niloticus*. *Phage (New Rochelle)*. 2020;1(4):189–197. doi: 10.1089/phage.2020.0020.
- [46] Silva YJ, Moreirinha C, Pereira C, Costa L, Rocha RJM, Cunha A, Gomes NCM, Calado R, Almeida A. Biological control of *Aeromonas salmonicida* infection in juvenile Senegalese sole (*Solea senegalensis*) with phage AS-A. *Aquaculture*. 2016;450:225–233. doi: 10.1016/j.aquaculture.2015.07.025.
- [47] Xu Z, Jin P, Zhou X, Zhang Y, Wang Q, Liu X, Shao S, Liu Q. Isolation of a virulent *Aeromonas salmonicida* subsp. masoucida bacteriophage and its application in phage therapy in turbot (*Scophthalmus maximus*). *Appl Environ Microbiol*. 2021;87(21):e0146821. doi: 10.1128/AEM.01468-21.
- [48] Luo X, Liao G, Fu X, Liang H, Niu Y, Lin Q, Liu L, Ma B, Li N. A novel and effective therapeutic method for treating *Aeromonas*

- schubertii* infection in *Channa maculata*. *Animals* (Basel). 2024;14(6):957. doi: 10.3390/ani14060957.
- [49] To H Ngoc, Dang T H Oanh, LE T M Duyen, Tran T T Xuan, Hoang A Hoang, & LE P Nga. Bacteriophage PVN06 protected catfish *Pangasianodon hypophthalmus* from *Edwardsiella ictaluri* infection. *Journal of microorganism control*, 2023, 28(2), 57–64. doi: 10.4265/jmc.28.2_57
- [50] Katharios P, Kalatzis PG, Kokkari C, Sarropoulou E, Middelboe M. Isolation and characterization of a N4-like lytic bacteriophage infecting *Vibrio splendidus*, a pathogen of fish and bivalves. *PLoS One*. 2017;12(12):e0190083. doi: 10.1371/journal.pone.0190083.
- [51] Landor LAI, Ruffo V, Traving SJ, Middelboe M. Phage therapy in finfish aquaculture: how to get there? *Trends Microbiol*. 2025, 8:S0966-842X(25)00245-8. doi: 10.1016/j.tim.2025.08.002.
- [52] Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural (SADER). (26 de diciembre de 2023). Acuerdo por el que se dan a conocer las Reglas de Operación del Programa de Sanidad e Inocuidad Agroalimentaria de la Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural, para el ejercicio fiscal 2024. *Diario Oficial de la Federación*. Recuperado de https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5715337&fecha=26/12/2023
- [53] Naureen Z, Malacarne D, Anpilogov K, Dautaj A, Camilleri G, Cecchin S, Bressan S, Casadei A, Albion E, Sorrentino E, Beccari T, Dundar M, Bertelli M. Comparison between American and European legislation in the therapeutical and alimentary bacteriophage usage. *Acta Biomed*. 2020 Nov 9;91(13-S):e2020023. doi: 10.23750/abm.v91i13-S.10815.
- [54] Wang, X., Mahmoud, A. A., Elafify, M., Zhang, S., Liao, X., Ding, T., & Ahn, J. (2025). Regulatory challenges and industrial applications of phages and phage-encoded enzymes for food safety. *Food Control*. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2025.111788>
- [54] Organización Mundial de la Salud (OMS), Región de Europa. (17 de febrero de 2025). Bacteriófagos y su uso en la lucha contra la resistencia antimicrobiana. Datos clave. Recuperado de <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/bacteriophages-and-their-use-in-combating-antimicrobial-resistance>