



Revisión documental: Aplicación de Bacteriófagos como alternativa para el control de *Listeria monocytogenes* causante de cuadros de mastitis subclínica en Bovinos de Colombia

Kelly Alejandra Ramírez Ladino
Michelle Nataly Perez Vergara

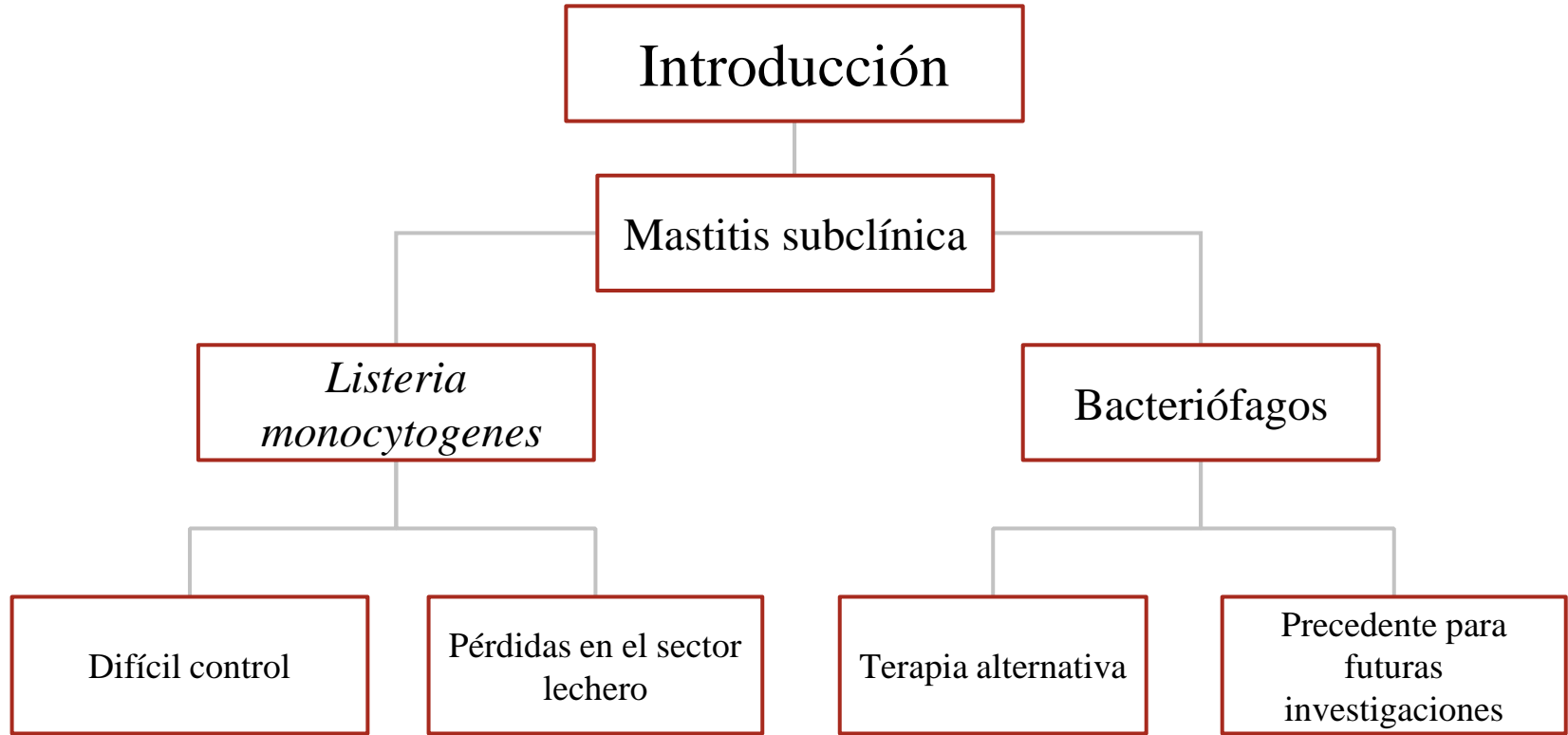
Trabajo de grado para optar por el título de Bacteriólogo y Laboratorista Clínico

Asesor
MSc Johanna Marcela Moscoso G.

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Facultad de Ciencias de la Salud

Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico
Bogotá, Junio 2019



Antecedentes

Virulent Bacteriophage for Efficient Biocontrol of *Listeria monocytogenes* in Ready-To-Eat Foods. Applied and Environmental Microbiology

2008

Guenther S, et al.

2015

Prada C, et al

Fagoterapia, alternativa para el control de las infecciones bacterianas. Perspectivas en Colombia

Influencia de la listeriosis en la fertilidad y presentación de mastitis subclínica en un conglomerado lechero de la sabana de Bogotá, Colombia

2015

Gallego M, et al



2017

Forero Y, et al

Patógenos asociados a enfermedades transmitidas por alimentos en restaurantes escolares de Colombia

Marco teórico

Mastitis

Inflamación
glándula
mamaria y
tejidos
secretores



Agresión
(microbiana o
mecánica)



Disminución de
la producción
lechera, atrofia
glándula
mamaria

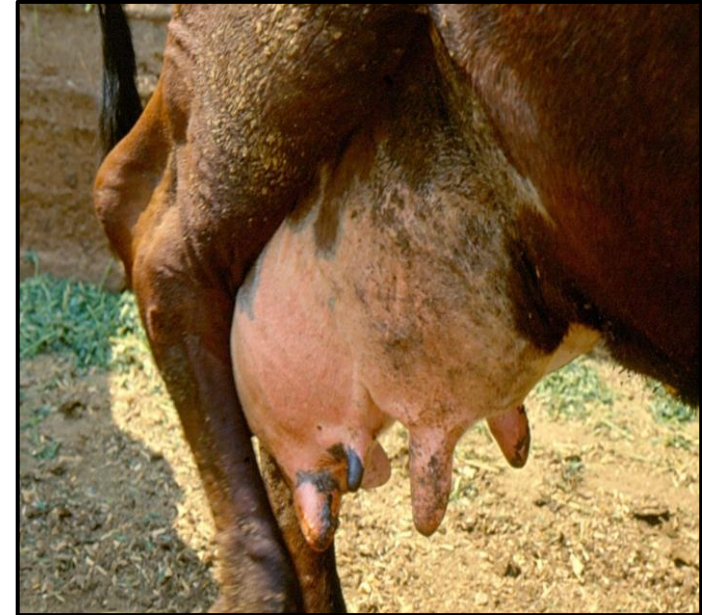


Figura 1. Mastitis. Tomado de:

<http://biblioteca.uaa.mx/index.php/component/joomgallery/2-patologia-sistematica/212-patologia-glandula-mamaria-vaca?page=2>

Signos

Dolor
Calor
Tumefacción
Enrojecimiento
Endurecimiento de la
glándula mamaria

Aumento en el número de
leucocitos, composición y
aspecto alterado de la leche

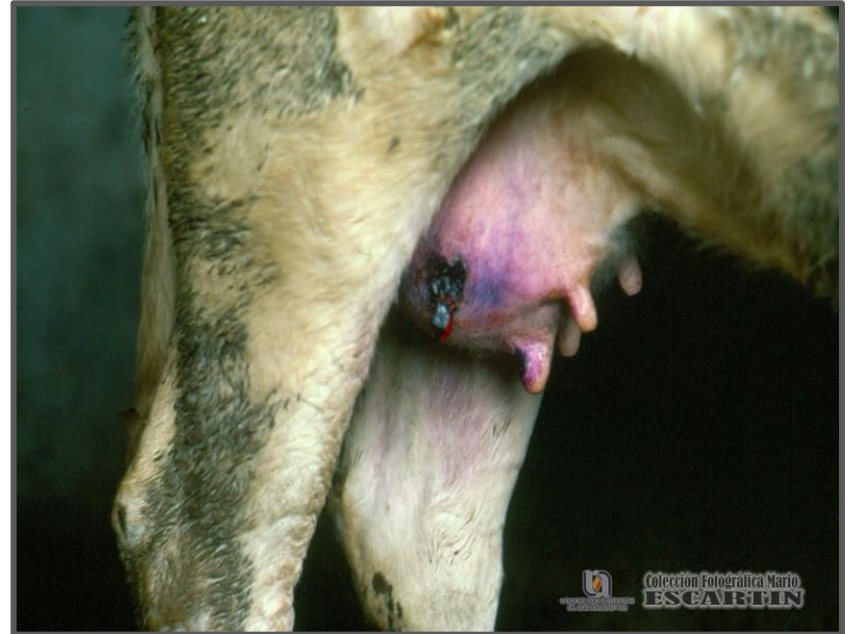


Figura 2. Mastitis. Tomado de:

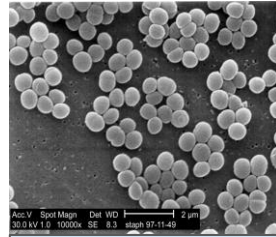
<http://biblioteca.uaa.mx/index.php/component/joomgallery/2-patologia-sistemica/212-patologia-glandula-mamaria-vaca?page=2>

Microorganismos causantes



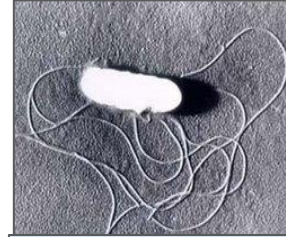
S. agalactiae

Figura 3. *S. agalactiae*. Tomado de:
<http://www.botanica.blogspot.com/2008/04/reino-monera.html>



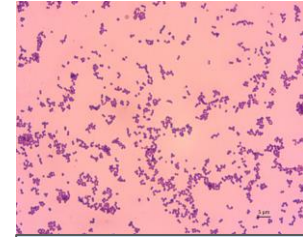
S. aureus

Figura 4. *S. aureus*. Tomado de:
<http://microbitosblog.com/2011/08/03/staphylococcus-aureus-epidermidis-saprophyticus/>



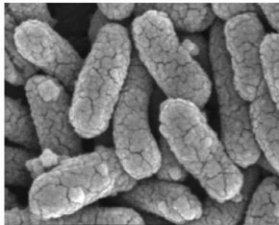
L. monocytogenes

Figura 5. *L. monocytogenes* Tomado de:
<https://www.creative-diagnostics.com/tag-listeria-monocytogenes-antigen-48.htm>



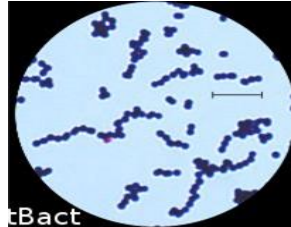
S. dysgalactiae

Figura 6. *S. dysgalactiae*. Tomado de:
<https://cepariounicach.wordpress.com/2015/01/21/streptococcus-dysgalactiae-ssp-equisimilis-sp011/>



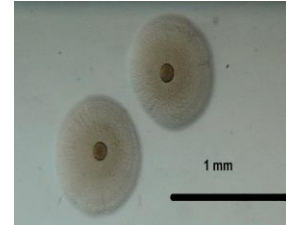
E. coli

Figura 7. *E. coli*. Tomado de:
<http://www.dicyt.com/viewItem.php?itemId=9014>



S. uberis

Figura 8. *S. uberis*. Tomado de:
<http://blog.vetbact.org/streptococcus-agalactiae-and-s-uberis-new-gram-staining-images/>



M. bovis

Figura 9. *M. bovis*. Tomado de:
<http://www.mycoplasm-exp.com/speccultured.html>



C. bovis

Figura 10. *C. bovis*. Tomado de:
<https://quiplabs.com/corynebacterium-bovis/#.XPWg6NJKJIU>

Tipos de mastitis



Mastitis clínica

Figura 11. Mastitis clínica. Tomado de:
<https://sites.google.com/site/mastitisbovinanrbp/definicion>



Mastitis subclínica

Figura 12. Mastitis subclínica. Tomado de:
<https://www.expertoanimal.com/sintomas-y-tratamiento-de-la-mastitis-bovina-20072.html>

Mecanismos de transmisión

Contacto directo



Animal a animal
Transferencia de fluidos
Manipulación
inadecuada de equipos,
mala desinfección
Contacto sexual
Fómites

Ambiental



Microorganismos del
ambiente: suelos, heces,
agua, camas, alimentos,
equipos
Mastitis subclínica



Figura 13. Ordeño mecánico. Tomado de:
<http://www.escambray.cu/2017/resucita-el-ordeno-mecanico/>



Figura 14. Bovinos y humanos. Tomado de: <https://listindiario.com/la-vida/2016/08/19/431750/bienestar-animal-una-deuda-pendiente-rd>

Fisiopatología

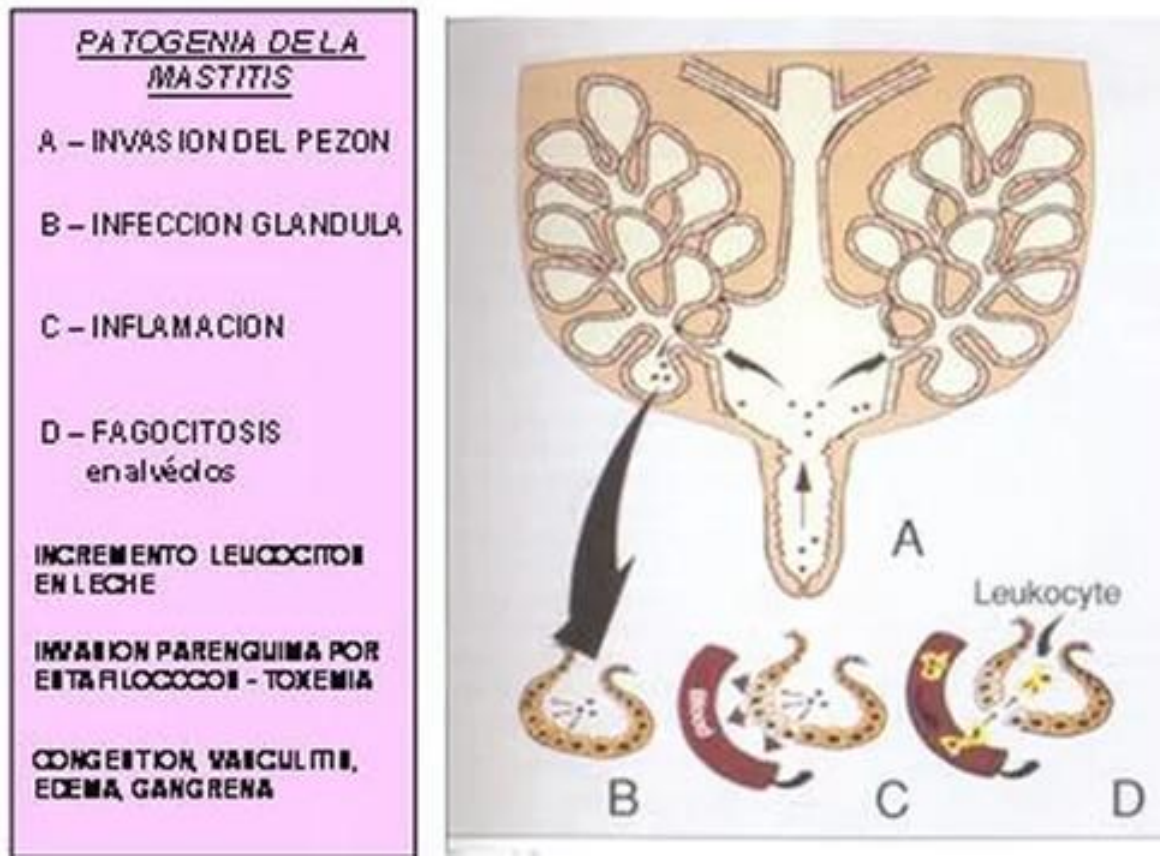


Figura 15. Fisiopatología de la mastitis bovina. Tomado de: <http://handresen.perulactea.com/2008/08/05/capitulo-3-mastitis/>

Listeria monocytogenes

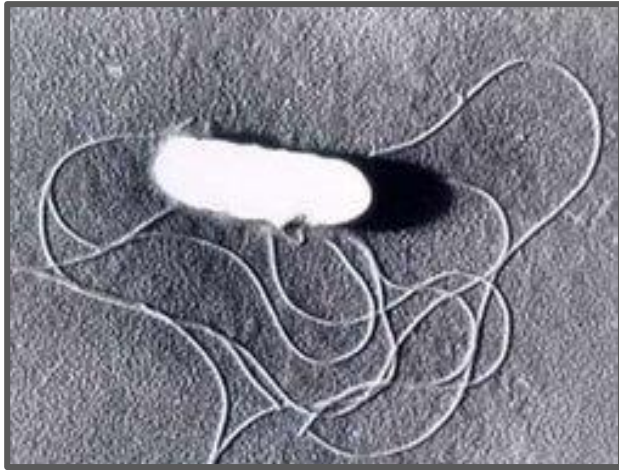


Figura 16. *Listeria monocytogenes* en microscopía electrónica.

Tomado de:

http://encyclopedia.laborlawtalk.com/Listeria_monocytogenes

Bacilo Gram positivo,
distribuida a nivel
mundial
Zoonótica
Intracelular
Resistente a pH altos y
bajos, NaCl y
pasteurización
Psicrófila
Biofilm

Listeriolisina: Beta
hemólisis (CAMP positiva)
13 serotipos



Figura 17. *Listeria monocytogenes* con tinción de Gram. Tomado

de:

http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/pdf/Listerias_Medicina2010.pdf

Linaje	Serotipo	Especie que afecta
I	4b, 1/2b, 3b, 4d , 4e y 7	Seres humanos (brotes por consumo de alimentos).
II	1/2a, 1/2c, 3a y 3c	Seres humanos, animales, transmisión por alimentos y ambiental.
III	4a , 4c y 4b	Animales.

Tabla 1. Caracterización genética de *Listeria monocytogenes* incluyendo su linaje, serotipo y especie afectada. Construcción propia, producto de la investigación Aplicación de Bacteriófagos como alternativa para el control de *Listeria monocytogenes* causante de cuadros de mastitis subclínica en Bovinos de Colombia, Marzo, 2019.

Bacteriófagos

Proviene de bacteria y fagein del griego comer,
(Felix d'Herelle, 1917)

Usados en la Segunda Guerra Mundial

Poseen actividad antimicrobiana y especificidad
Ambientales

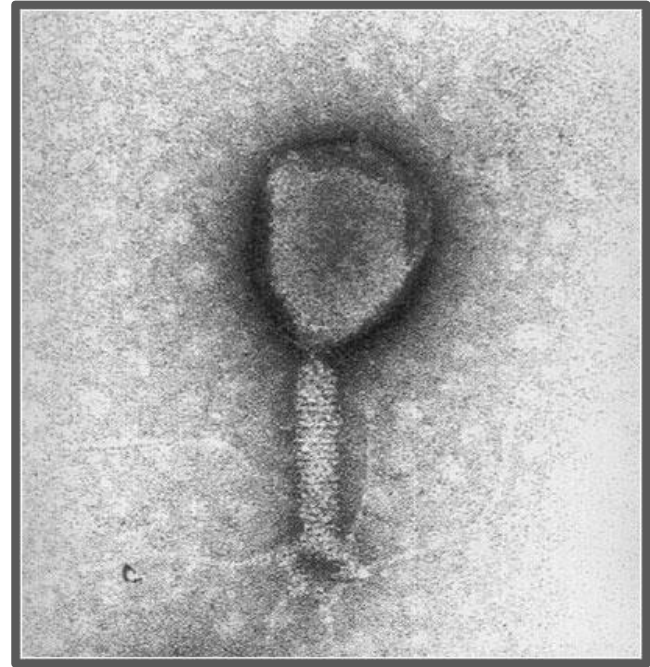
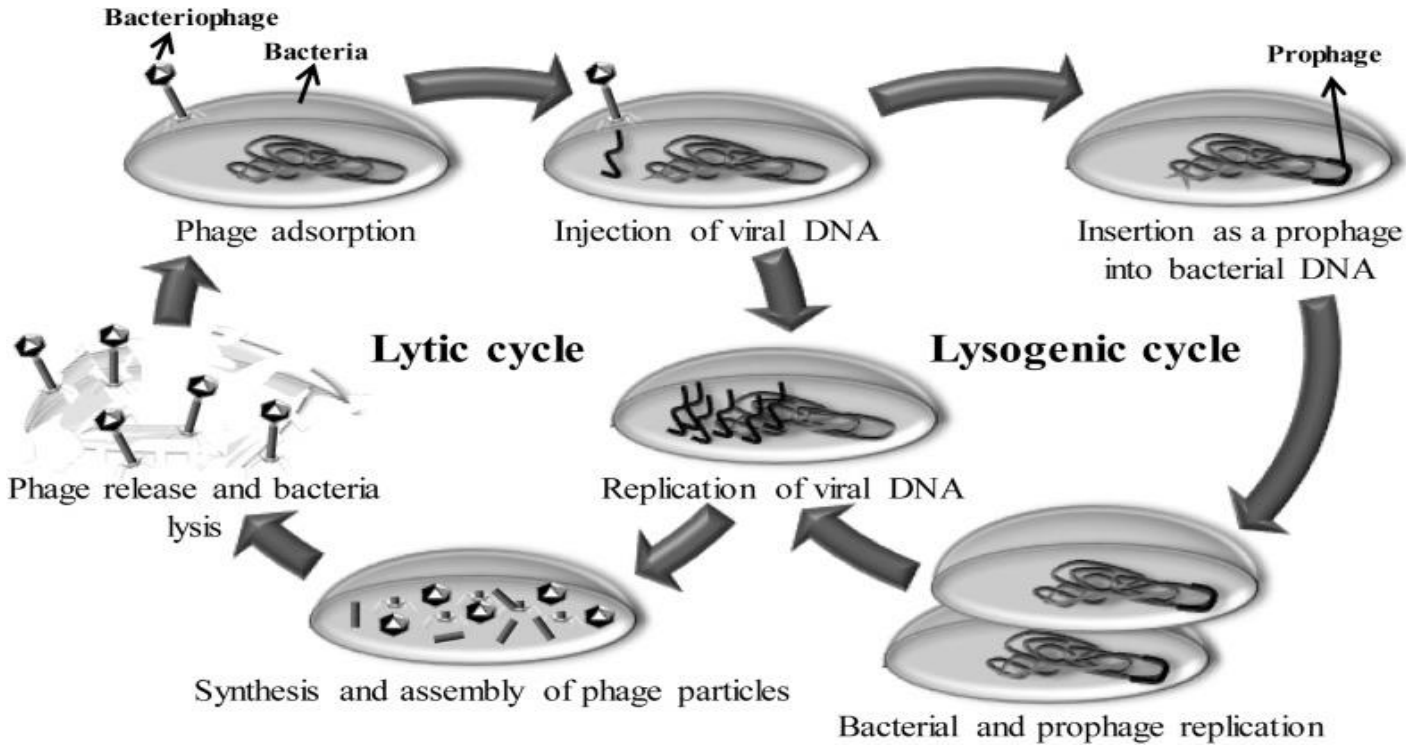


Figura 18. Bacteriófago. Tomado de:

<https://www.microsiervos.com/archivo/ciencia/esto-no-es-imagen-real-bacteriofago-t4-aunque-mole-mucho.html>

Ciclo de vida



1. Replicación
2. Transcripción
3. Traducción del genoma

Figura 19. Representación de los ciclos de vida del bacteriófago. Tomado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6349743/>

Bacteriófagos y su aplicación

Especificidad:
Industria
médica y
alimentaria

Marcadores de
contaminación

Fagolisinas

Control de
microorganismos
como terapia
alternativa



Figura 20. Industria alimentaria. Tomado de:

https://elpais.com/economia/2016/06/16/actualidad/1466080052_993620.html

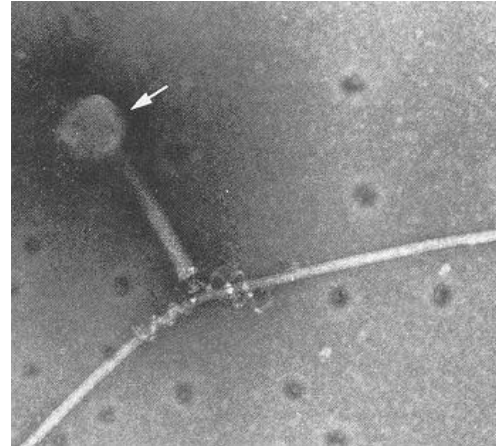


Figura 21. Bacteriófago T4. Tomado de:
<https://microbioun.blogspot.com/2012/06/bacteriofagos-virus-que-matan-bacterias.html>

Bacteriófagos contra *Listeria monocytogenes*

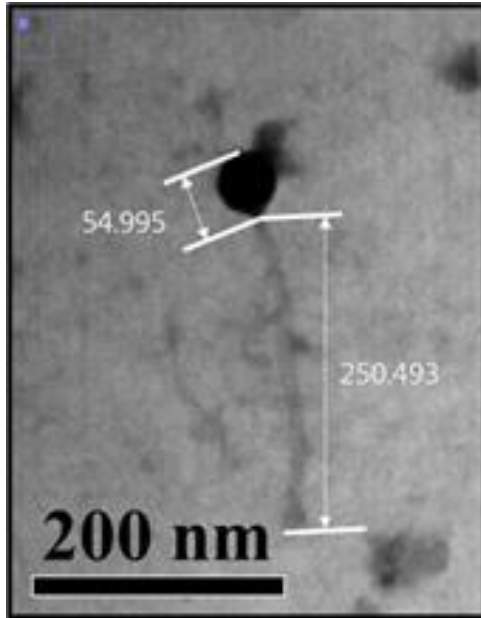


Figura 22. Caracterización morfológica de los bacteriófagos LMP1 y LMP7. Tomado de.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5434219/#r029>

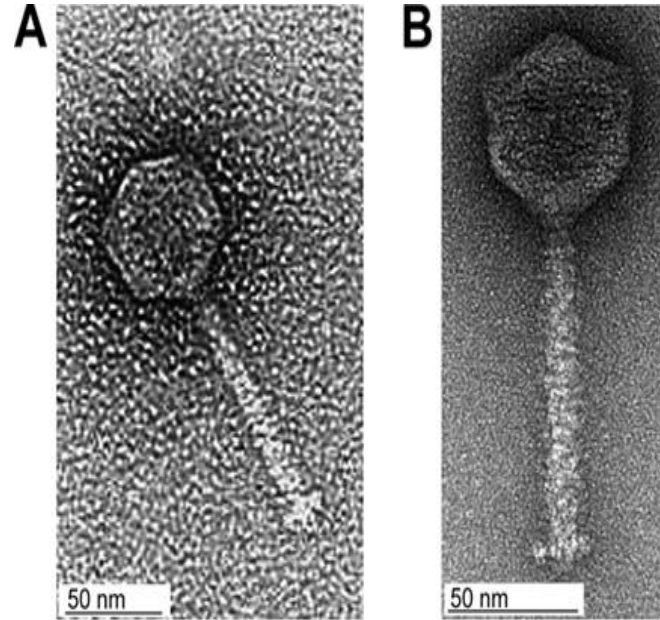


Figura 23. Caracterización morfológica de los bacteriófagos P35 (A) y P40 (B). Tomado de:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2786548/>

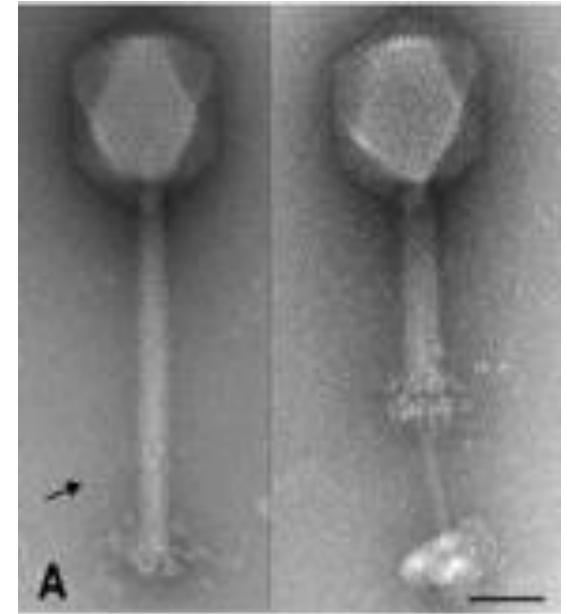


Figura 24. Caracterización morfológica del bacteriófago A511. Tomado de:

<https://jb.asm.org/content/190/17/5753.long>

Bacteriófago	Alimento en el que ha sido usado
A511	Leche, queso mozzarella, quesos blandos, carne de pavo, salmón ahumado, marisco, hojas de lechuga
P100	Quesos, melón, pera, manzana, lechuga
FWLLm1	Pechuga de pollo, leche
FWLLm3	Leche
LMP102 (ListShield)	Frutas, verduras, carnes, lácteos
A118	Quesos
P35	Mariscos
P40	Mariscos
LMP1	Leche
LMP7	Leche
PSA/ WSLC1118	Leche

Tabla 2. Clasificación de bacteriófagos usados para *Listeria monocytogenes* en alimentos y serotipo diana. Tomado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3827098/>

Situación en Colombia

Listeriosis: zoonosis

No es una enfermedad de reporte obligatorio

Transmisión por contaminación de alimentos
(productos derivados de bovinos)

Riesgo en salud pública: afecta niños,
adultos mayores, mujeres en embarazo,
inmunosuprimidos

Decreto 616 de 2011 y el decreto 3075 de
1997

Resistencia bacteriana a antimicrobianos



Figura 25. ICA. Tomado de. <https://www.ica.gov.co/>

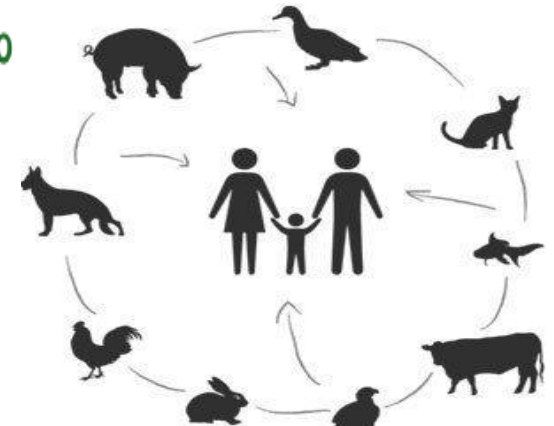


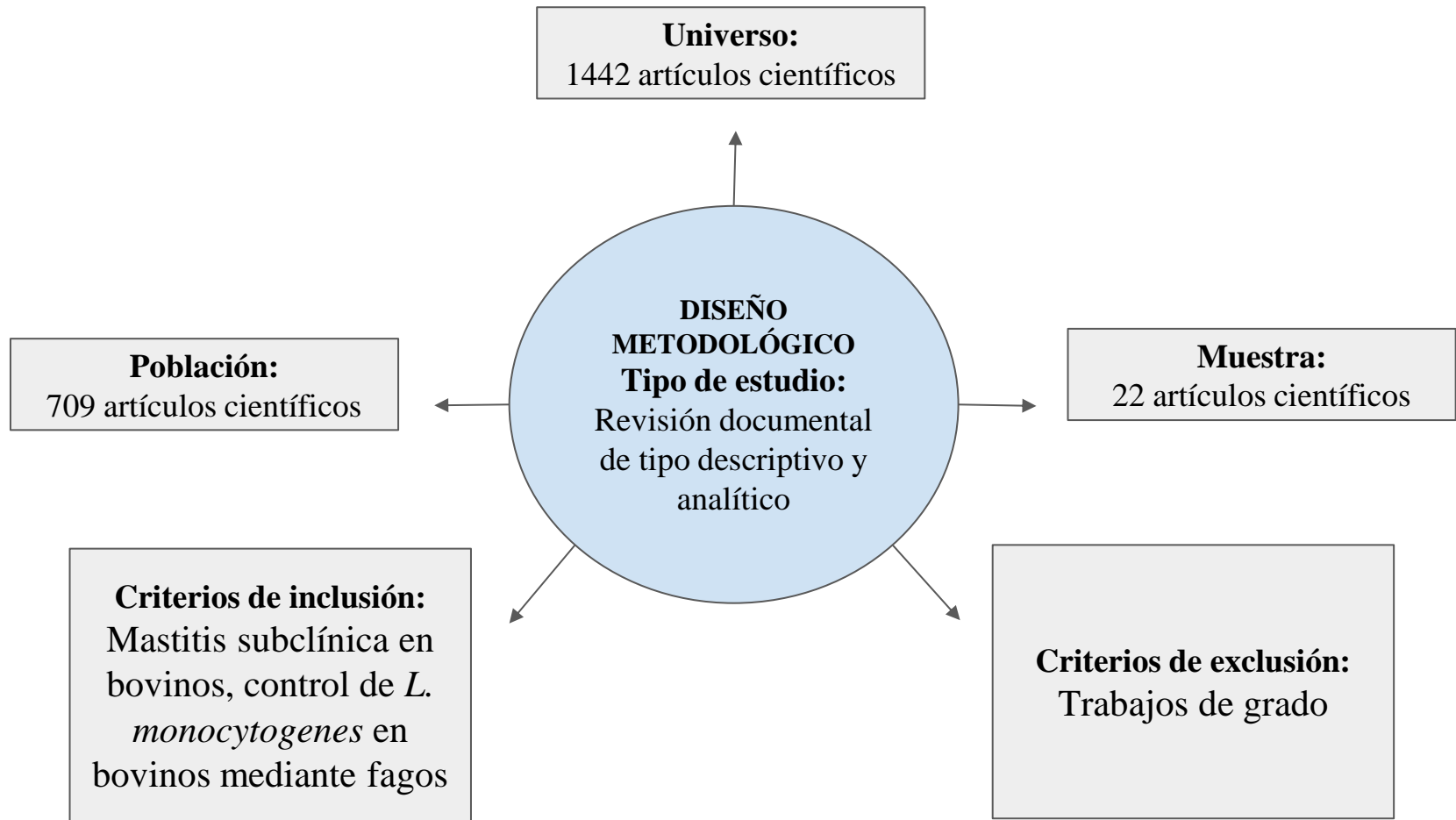
Figura 26. Zoonosis. Tomado de. <https://www.cultura.info/msd-incide-en-la-prevencion-en-el-dia-mundial-de-las-zoonosis/>

Objetivo general

- Realizar una revisión bibliográfica sobre el uso de bacteriófagos como alternativa para el control y detección de *Listeria monocytogenes* en Colombia causante de mastitis subclínica en bovinos.

Objetivos específicos

- Recopilar información mediante diversas herramientas de literatura y tecnología acerca del tema propuesto en el documento.
- Dar a conocer los bacteriofagos utilizados para el control y aplicación de *Listeria monocytogenes*.
- Analizar los bacteriofagos que presenten eficacia para determinar el alcance de su aplicación.



Resultados

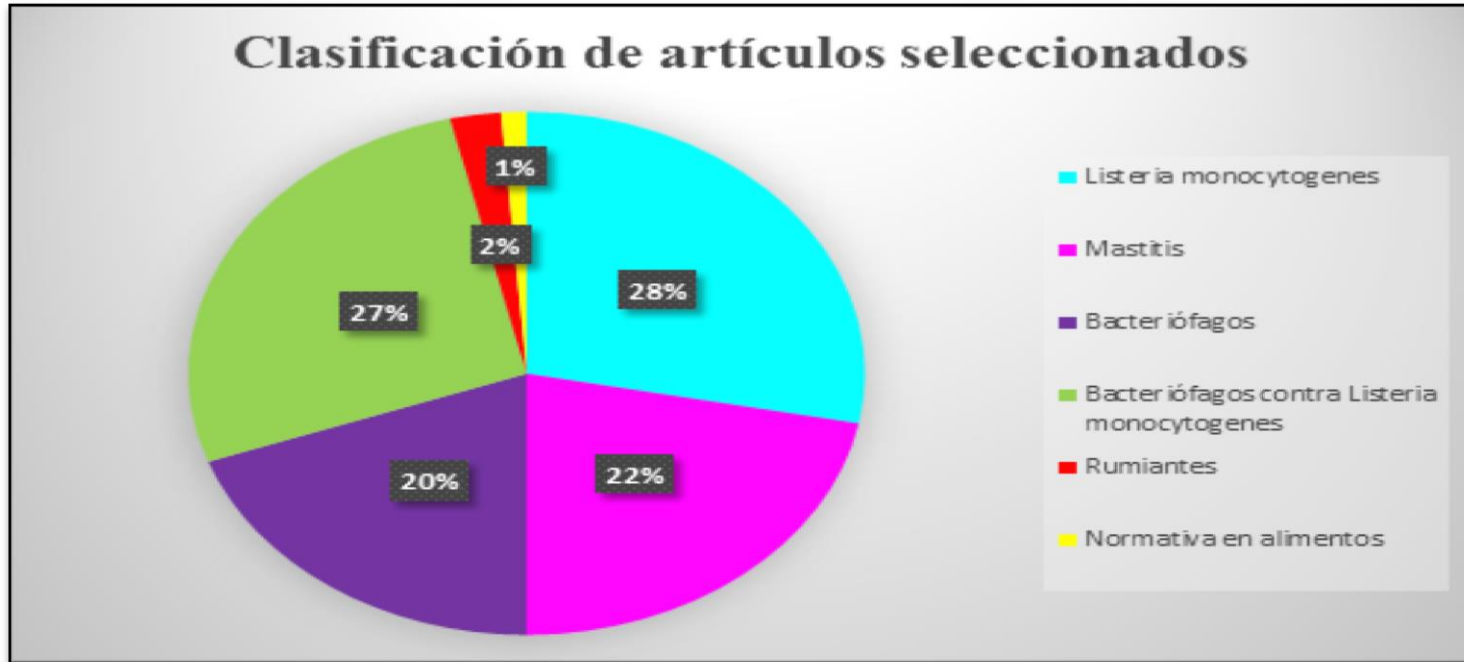


Figura 27. Artículos realizados en Colombia referentes a temas de estudio relacionados con esta investigación.

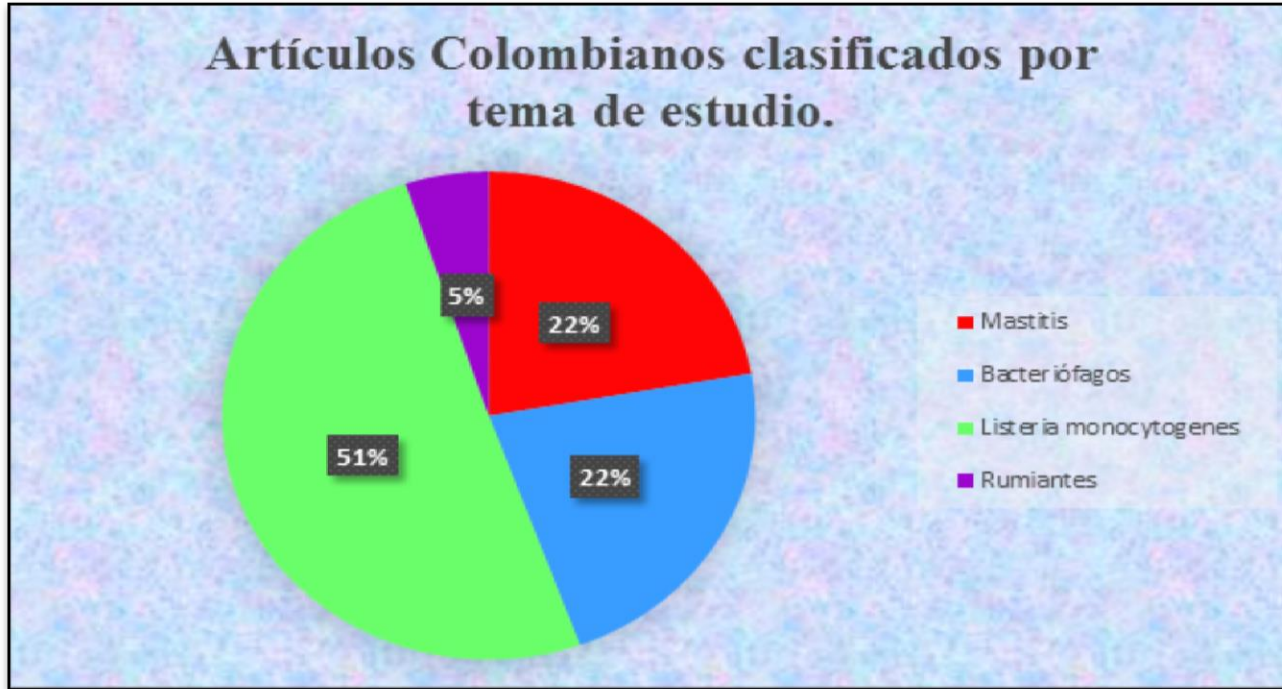


Figura 28. Artículos realizados en Colombia referentes a temas de estudio relacionados con esta investigación.

Artículos relacionados con diferentes tipos de mastitis.

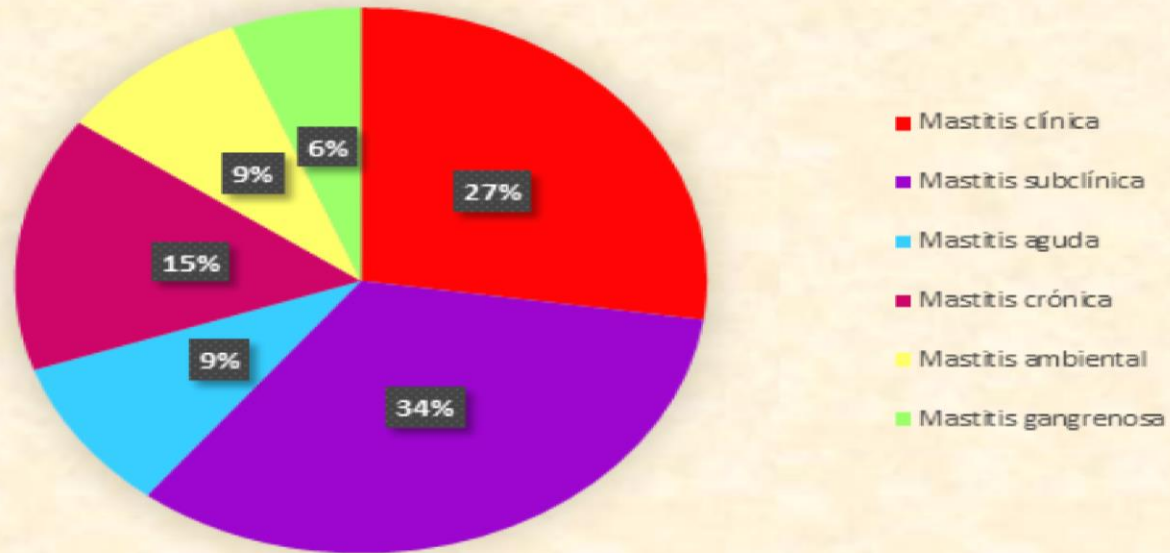


Figura 29. Artículos referenciados que mencionan diferentes tipos de mastitis.

Especies de *Listeria spp.* estudiadas en los artículos relacionados con bacteriófagos

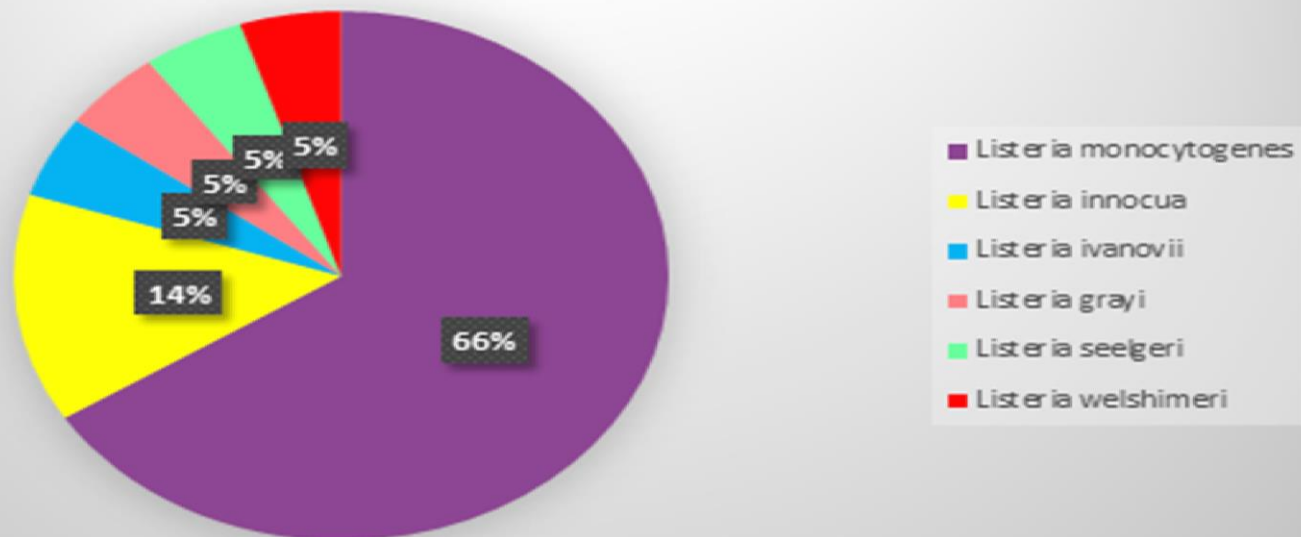


Figura 31. Especies de *Listeria spp.* estudiadas en los artículos recopilados para la realización de esta investigación.

Bacteriófagos más usados contra *Listeria spp.* en los artículos utilizados.

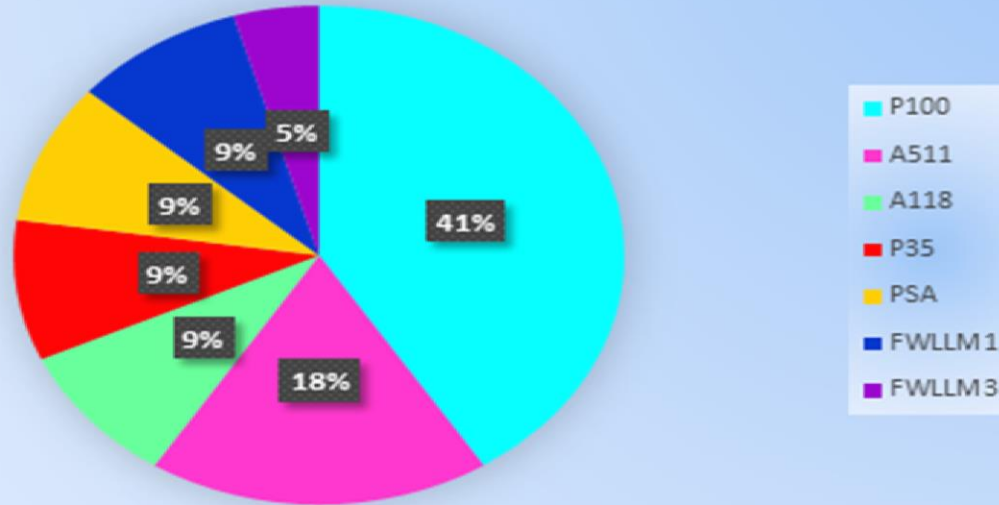
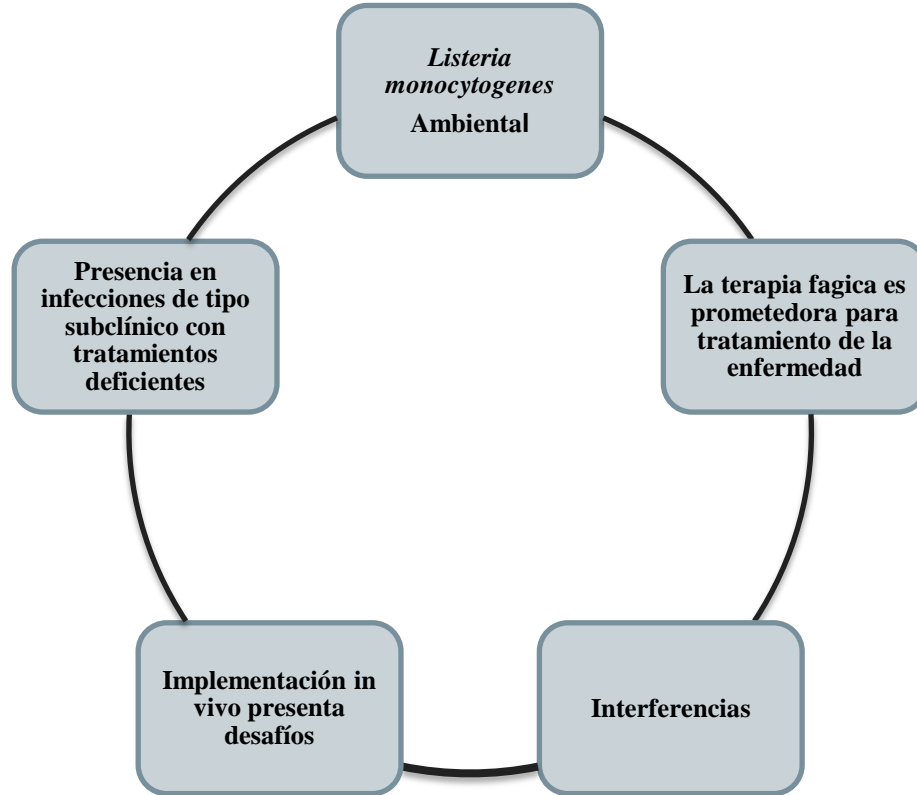


Figura 32. Bacteriófagos más usados contra *Listeria spp.* en los artículos consultados para la elaboración del presente documento.

Discusión



CONDICIONES AMBIENTALES


VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

DERIVADOS

COADYUVANTES

POOL DE
FAGOS

AMPLIACION
DE SU
APLICACIÓN



pH, secreciones,
respuesta
inmunológica,
abundancia de
microorganismos,
incubación, dosis.

Conclusiones



Figura 33. Ordeño Tomado de:

https://es.wikipedia.org/wiki/Cantos_de_arreo_y_orde%C3%B1o

La mastitis subclínica genera pérdidas a nivel mundial



Figura 34. Listex Tomado de:

<https://getosrbija.wordpress.com/tag/listex/>

Desarrollo de productos a partir de bacteriófagos, sin aplicaciones in vivo



Figura 35. Salud pública

Tomado de:

<https://www.ish2016.org/las-enfermedades-infecciosas-emergentes-la-salud-publica/>

La falta de detección de *Listeria monocytogenes* es un problema de salud pública



Figura 36. Colombia Tomado de:

https://es.wikipedia.org/wiki/Departamentos_de_Colombia/

La investigación encaminada a la terapia fágica en Colombia es limitada.



Recomendaciones

Se recomienda realizar estudios que evalúen la especificidad de los bacteriófagos LMP1 y LMP7 para el control de *Listeria monocytogenes*

Se recomienda realizar estudios donde se evalúe la especificidad de los fagos para el control de *Listeria monocytogenes* in vivo en bovinos, para el control de mastitis subclínica causada por *Listeria monocytogenes*, la respuesta inmune del animal y la interacción del fago

Se recomienda abarcar estudios que contemplen usos alternos de los bacteriófagos que permitan una acción completa sobre el microorganismo a tratar, incluso dirigiéndose acciones de tipo preventivo.

Agradecimientos

A la Universidad Colegio Mayor De Cundinamarca por la formación brindada durante el proceso académico de nuestra carrera.

A nuestra estimada docente Johanna Marcela Moscoso G. por el acogimiento y apoyo incondicional.

A nuestras familias por el inmenso esfuerzo que realizaron y realizan cada día para que cumplamos nuestros anhelados sueños.

Referencias bibliográficas

- ¹ Segundo N, Hernández E, López O, Torres O. Los bacteriófagos como una alternativa en el tratamiento de enfermedades infecciosas Bacterianas (Fagoterapia) Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas vol. 41, et al. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas ISSN: 1870-0195_ Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C. México. [Internet]. 2010. [Citado el: 2018 abril 28]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/579/57916078003/>
- ² Guenther S, Huwyler D, Richard S, Loessner M. Virulent Bacteriophage for Efficient Biocontrol of *Listeria monocytogenes* in Ready-To-Eat Foods. Applied and Environmental Microbiology 2009 Jan 1,;75(1):93-100. [Internet]. 2008. [Cited: 2018 april 2018]. Available in: <http://aem.asm.org/content/75/1/93.full.pdf+html>
- ³ Chibeu A, Agius L, Gao A, Sabour P, Kropinski A, et al. Efficacy of bacteriophage LISTEX(TM)P100 combined with chemical antimicrobials in reducing *Listeria monocytogenes* in cooked turkey and roast beef. International Journal of Food Microbiology 2013 Oct 1,;167(2):208-214. [Internet]. 2013. [Cited: 2018 may 02]. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168160513003929>
- ⁴ Morton J, Karoonuthaisiri N, Charlermroj R, Stewart L, Christopher T. et al. Phage Display-Derived Binders Able to Distinguish *Listeria monocytogenes* from Other *Listeria* Species. [Internet]. 2013. [Cited: 2018 may 02]. Available in: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0074312&type=printable>
- ⁵ Akhtar M, Viazis S, Christensen K, Kraemer P, Diez-Gonzalez F. Isolation, characterization and evaluation of virulent bacteriophages against *Listeria monocytogenes*. Food Control 2017 May;75:108-115. [Internet]. 2016. [Cited: 2018 may 02]. Available in: <https://sci-hub.tw/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956713516307253>
- ⁶ Anany H, Chen W, Pelton R, Griffiths M. Biocontrol of *Listeria monocytogenes* and *Escherichia coli* O157:H7 in Meat by Using Phages Immobilized on Modified Cellulose Membranes. Applied and Environmental Microbiology 2011 Sep 15,;77(18):6379. [Internet]. 2011. [Cited: 2018 may 02]. Available in: <http://aem.asm.org/content/77/18/6379.full.pdf+html>
- ⁷ Lili W, Kunli Q, Xiaoyu L, Zhenhui C, Xitao W, et al. Use of Bacteriophages to Control *Escherichia coli* O157:H7 in Domestic Ruminants, Meat Products, and Fruits and Vegetables. [Internet]. 2016. [Cited: 2018 may 03]. Available in: <https://sci-hub.tw/https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/fpd.2016.2266>
- ⁸ Biemann R, Habann M, Eugster M, Lurz R, Calendar R, Klumpp J, et al. Receptor binding proteins of *Listeria monocytogenes* bacteriophages A118 and P35 recognize serovar-specific teichoic acids. Virology 2014;477:110-118. [Internet]. 2015. [Cited: 2018 may 03]. Available in: https://ac.els-cdn.com/S0042682214005844/1-s2.0-S0042682214005844-main.pdf?_tid=f06c1f50-9ef0-493a-9924-4a45c5bbe908&acdnat=1525398426_02153271bb73f08c87357a07fc19cffb
- ⁹ Gasque R. UNAM. Mastitis bovina. Enciclopedia bovina. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. 1 ed. [Internet]. México: UNAM; 2008. [Citado el: 2018 julio 13]. Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/55407879/Enciclopedia-Bovina-UNAM>

- ¹⁰Calvinho L. Diagnóstico bacteriológico de mastitis y su importancia en los programas de control. [Internet]. [Citado el: 2018 julio 13]. Disponible en: http://www.aprocal.com.ar/wp-content/uploads/diagnostico_de_mastitis.htm.pdf
- ¹¹Ministerio de agricultura, DANE. La mastitis bovina, enfermedad infecciosa de gran impacto en la producción lechera. [Internet]. 2014. [Citado el: 2018 julio 13]. Disponible en: https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/agropecuaria/sipsa/insumos_factores_de_produccion_ago_2014.pdf
- ¹²Chaves J. Mastitis bovina: su control y prevención es una tarea permanente. [Internet]. [Citado el: 2018 agosto 25]. Disponible en: http://www.aprocal.com.ar/wp-content/uploads/mastitis_bovina.htm.pdf
- ¹³Fernández O, Trujillo J, Peña J, Cerquera J, Granja Y. Mastitis bovina: generalidades y métodos de diagnóstico. [Internet]. 2012. [Citado el: 2018 agosto 25]. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n111112/111202.pdf>
- ¹⁴Chaves C, Vallejo D, Astaíza J, Benavides C, Chaves F. Hallazgos histopatológicos en la glándula mamaria de bovinos diagnosticados con mastitis clínica en la planta de beneficio del municipio de Ipiales, Colombia. [Internet]. 2017. [Citado del: 2018 septiembre 13]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rmv/n33/0122-9354-rmv-33-00043.pdf>
- ¹⁵Santivañez C, Gómez O, Cárdenas L, Escobedo M, Bustinza R, et al. Prevalencia y factores asociados a la mastitis subclínica bovina en los Andes peruanos. [Internet]. 2013. [Citado el: 2018 septiembre 16]. Disponible en: <http://vip.ucaldas.edu.co/vetzootec/downloads/v7n2a07c.pdf>
- ¹⁶Giannechini R, Concha C, Delucci I, Gil J, Salvarrey L, et al. Mastitis bovina, reconocimiento de los patógenos y su resistencia antimicrobiana en la Cuenca Lechera del Sur de Uruguay. [Internet]. 2014. [Citado el: 2018 septiembre 16]. Disponible en: <http://www.revistasmvu.com.uy/component/content/article/74-cientificos/266-cientifico-mastitis-bovina-reconocimiento-de-los-patogenos-y-su-resistencia-antimicrobiana-en-la-cuenca-lechera-del-sur-de-uruguay.html>
- ¹⁷López J. Mastitis bovina: patogenia y manifestaciones clínicas. [Internet]. 2014. [Citado el: 2018 septiembre 17]. Disponible en: <http://cienciaveterinaria.com/mamitis-bovina-patogenia-y-manifestaciones-clinicas/>
- ¹⁸Thompson K, Atalla H, Miglior F, Mallard B. Bovine mastitis: frontiers in immunogenetics. [Internet]. 2014. [Cited: 2018 septiembre 17]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4188034/>
- ¹⁹Ley de Coos A, Peralta M, Aguirre J, Marroquín F, Lerma J, et al. Los virus bacteriófagos en la industria ganadera bovina. [Internet]. [Citado el: 2018 septiembre 17]. Disponible en: http://www.colpos.mx/wb_pdf/Agroproductividad/2013/Agroproductividad%20VI%202013.pdf#page=53
- ²⁰Prada C, Holguín A, González A, Vives M. Fagoterapia, alternativa para el control de las infecciones bacterianas. Perspectivas en Colombia. [Internet]. 2015. [Citado el: 2018 septiembre 17]. Disponible en: <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/scientarium/article/view/8410>

- ²¹Wang J, Niu Y, Chen J, Anany H, Ackermann H, et al. Feces of feedlot cattle contain a diversity of bacteriophages that lyse non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. [Internet]. 2015. [Cited: 2018 september 18]. Available in: <http://sci-hub.tw/http://www.nrcresearchpress.com/doi/pdf/10.1139/cjm-2015-0163>
- ²²Cooper I. A review of current methods using bacteriophages in live animals, food and animal products intended for human consumption. [Internet]. 2016. [Cited: 2018 september 18]. Available in: <http://sci-hub.tw/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016770121630210X>
- ²³Flachbartovaa A, Pulzovaa L, Bencurovaa E, Potocnakovaa L, Comor L, et al. Inhibition of multidrug resistant *Listeria monocytogenes* by peptides isolated from combinatorial phage display libraries. [Internet]. 2016. [Cited: 2018 september 18]. Available in: <https://sci-hub.tw/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944501316301653>
- ²⁴Strydom A, Witthuhn C. *Listeria monocytogenes*: A Target for Bacteriophage Biocontrol. [Internet]. 2015. [Cited: 2018 september 19]. Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1541-4337.12153>
- ²⁵Teixeira P, Rodrigues D, Romeu M, Azeredo J. O impacto de biofilmes microbianos na higiene e segurança alimentar. [Internet]. 2015. [Citado el: 2018 septiembre 19]. Disponible en: https://repositorium.sdum.uminho.pt/bitstream/1822/35326/1/document_21040_1.pdf
- ²⁶Gomes F, Henriques F. Control of Bovine Mastitis: Old and Recent Therapeutic Approaches. [Internet]. 2015. [Cited: 2018 september 19]. Available in: <https://sci-hub.tw/https://link.springer.com/article/10.1007/s00284-015-0958-8>
- ²⁷Villamizar R, Ortiz O, Darghan E. Metodología rápida y sencilla para la determinación de colifagos somáticos como indicadores de contaminación fecal en una planta de tratamiento de agua localizada al noreste colombiano. [Internet]. 2015. [Citado el: 2018 septiembre 19]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-71072015000100006
- ²⁸Pinilla C, Cárdenas M, Guerrero A. Comportamiento de los indicadores de contaminación fecal en diferentes tipos de aguas de la sabana de Bogotá (Colombia). [Internet]. 2008. [Citado el: 2018 septiembre 19]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/499/49913201/>
- ²⁹The center for food security & public health. Listeriosis. [Internet]. 2007. [Cited: 2018 september 19]. Available in: <http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/listeriosis-es.pdf>
- ³⁰Ribeiro L, Machado F, Campos M, Guimaraes R, Tomich T, et al. Enteric methane mitigation strategies in ruminants: a review. [Internet]. 2015. [Cited: 2018 september 19]. Available in: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-06902015000200003

- ³¹ Brown M, Muniesa M, Navarro F. Bacteriophages in clinical samples can interfere with microbiological diagnostic tools. [Internet]. 2016. [Cited: 2018 september 19]. Available in: <https://www.nature.com/articles/srep33000.pdf>
- ³² Gallego M, Azumendi J, Salazar S, Gallego C. Influencia de la listeriosis en la fertilidad y presentación de mastitis subclínica en un conglomerado lechero de la sabana de Bogotá, Colombia. [Internet]. 2015. [Citado el: 2018 septiembre 19]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S012342262015000200014&script=sci_arttext&lng=en
- ³³ Forero Y, Galindo M, Ramírez G. Patógenos asociados a enfermedades transmitidas por alimentos en restaurantes escolares de Colombia. [Internet]. 2017. [Citado el: 2018 septiembre 19]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-75182017000400325&script=sci_arttext
- ³⁴ Dhama K, Karthik K, Tiwari R, Zubair M, Barbuddhe S, et al. Listeriosis in animals, its public health significance (food-borne zoonosis) and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. [Internet]. 2015. [Cited: 2018 september 19]. Available in: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01652176.2015.1063023#aHR0cHM6Ly93d3cudGFuZGZvbmxpbmUuY29tL2RvaS9wZGYvMTAuMTA4MCA4MTY1MjE3Ni4yMDElLjEwNjMwMjM/bmVIZEFjY2Vzc10cnVlQEBAMA==>
- ³⁵ Vélez J, Dávila F. Listeriosis neonatal en Colombia... ¿Igual que hace veinte años? [Internet]. 2015. [Citado el: 2018 septiembre 19]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-72732015000200014
- ³⁶ Instituto Nacional de Salud. Evaluación de riesgos de *Listeria monocytogenes* en queso fresco en Colombia. [Internet]. 2011. [Citado el: 2018 octubre 24]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/Er-listeria-en-lpc.pdf>
- ³⁷ The center for food security and public health. Control de la transmisión de enfermedades por contacto directo para ganaderos y productores lácteos. [Internet]. [Cited: 2019 febrero 11]. Available in: http://www.cfsph.iastate.edu/BRMForProducers/Spanish/RouteSpecificInformation/S_direct_contact_control.pdf
- ³⁸ Departamento de información bibliográfica, Universidad Autónoma De Aguascalientes. [Internet]. [Citado el: 2019 febrero 11]. Disponible en: <http://biblioteca.uaa.mx/index.php/component/joomgallery/2-patologia-sistematica/212-patologia-glandula-mamaria-vaca?page=2>
- ³⁹ Schlemper V, De Mello S, Sousa D. Efecto inhibitorio de extractos de corteza de *Persea cordata* Mez. (pau-andrade) contra *Clostridium perfringens* causa de mastitis gangrenosa. [Internet]. 2016. [Citado el: 2019 febrero 11]. Disponible en: <http://www.mediagraphic.com/pdfs/revcubplamed/cpm-2016/cpm164k.pdf>
- ⁴⁰ Wahab A, Chaudhary S, Ahmad A, Kollu V, Smith S. A life-devastating cause of gastroenteritis in an immunocompetent host: was it suspected? [Internet]. 2017. [Cited: 2019 febrero 11]. Available in: http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/pdf/Listerias_Medicine2010.pdf
- ⁴¹ Bedolla C. Etiología de la mastitis bovina. [Internet]. 2017. [Citado el: 2018 octubre 24]. Disponible en: http://www.produccionanimal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/infecciosas/bovinos_leche/128-Etiologia.pdf

- ⁴²Calderón A, Rodríguez V. Prevalencia de mastitis bovina y su etiología infecciosa en sistemas especializados en producción de leche en el altiplano cundiboyacense (Colombia). [Internet]. 2008. [Citado el: 2018 octubre 24]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-06902008000400006
- ⁴³Figueiredo A, Almeida R. Antibacterial efficacy of nisin, bacteriophage P100 and sodium lactate against *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat sliced pork ham. [Internet]. 2017. [Cited: 2019 february 13]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5628297/>
- ⁴⁴Instituto nacional de seguridad e higiene en el trabajo. *Listeria monocytogenes*. [Internet]. 2016. [Citado el: 2018 octubre 24]. Disponible en: <http://www.insht.es/RiesgosBiologicos/Contenidos/Fichas%20de%20agentes%20biologicos/Fichas/Listeria%20monocytogenes%202017.pdf>
- ⁴⁵Área Soporte al Análisis de Riesgo. *Listeria monocytogenes*. [Internet]. 2017. [Citado el: 2018 octubre 24]. Disponible en: <https://www.achipia.gob.cl/wp-content/uploads/2018/03/Ficha-Peligro-04-Listeria-v01.pdf>
- ⁴⁶Callejo R, Prieto M, Martínez C, Aguerre L, Rocca F, et al. Aislamiento, identificación y caracterización de *Listeria monocytogenes*. [Internet]. 2008. [Citado el: 2018 octubre 24]. Disponible en: http://www.bvs.panalimentos.org/local/File/Manual_Listeria_monocytogenes_2008.pdf
- ⁴⁷Dramsí S, Cossart P. Listeriolysin O, a genuine cytolysin optimized for an intracellular parasite. [Internet]. 2002. [Cited: 2018 october 24]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2173465/>
- ⁴⁸Gallego C, Gallego M, Azumendi J, Paipa J, Jaramillo D. Desarrollo de la técnica de interferón gamma para la detección de bovinos infectados con *Listeria monocytogenes*. [Internet]. 2015. [Citado el: 2018 octubre 24]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rudca/v18n1/v18n1a19.pdf>
- ⁴⁹Fernández E. Listeriosis. [Internet]. 2006. [Citado el: 2018 octubre 24]. Disponible en: http://www.produccionanimal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/infecciosas/comun_varias_especies/11-listeriosis.pdf
- ⁵⁰Vet-UY agro y veterinaria. Listeriosis. [Internet]. 2004. [Citado el: 2018 octubre 24]. Disponible en: http://www.veterinaria.org/asociaciones/vetuy/articulos/artic_bov/084/bov084.htm
- ⁵¹Gómez M, Vives M. Bacteriófagos: virus de bacterias que curan infecciones. [Internet]. 2009. [Citado el: 2018 octubre 24]. Disponible en: <http://hipotesis.uniandes.edu.co/hipotesis/images/stories/ed10pdf/Bacteriofagos.pdf>
- ⁵²Mayer G. Bacteriófagos. [Internet]. [Citado el: 2018 octubre 24]. Disponible en: <http://www.microbiologybook.org/Spanish/chapter7.htm>
- ⁵³Benadof D. *Listeria monocytogenes*. [Internet]. 2008. [Citado el: 2019 febrero 11]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v25n5/art05.pdf>
- ⁵⁴Soto Z, Pérez L, Estrada D. Bacterias causantes de enfermedades transmitidas por alimentos: una mirada en Colombia. [Internet]. 2015. [Citado el: 2018 octubre 24]. Disponible en: <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/viewArticle/7333/8889>

- ⁵⁵Muñoz A. Distribución de serotipos de *Listeria monocytogenes* aislados de alimentos, Colombia, 2000-2009 [Internet]. 2012. [Citado el: 2018 octubre 24]. Disponible en: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/709/1731>,
- ⁵⁶Ministerio de Salud. Decreto 3075 de 1997. [Internet]. 1997. [Citado el: 2018 octubre 24]. Disponible en: https://www.invima.gov.co/images/stories/aliementos/decreto_3075_1997.pdf
- ⁵⁷Ruiz R. Mastitis bacteriana en ganado bovino: etiología y técnicas de diagnóstico en el laboratorio. [Internet]. [Citado el: 2019 febrero 01]. Disponible en: http://www.ammveb.net/articulos/Mastitis_bacteriana.pdf
- ⁵⁸Resino S. Bacteriófagos. [Internet]. 2011. [Citado el: 2019 febrero 01]. Disponible en: <https://epidemiologiamolecular.com/bacteriofagos/>
- ⁵⁹Kerrie N, Conor P. El papel del estrés y las adaptaciones al estrés en la determinación del destino del patógeno bacteriano *Listeria monocytogenes* en la cadena alimentaria. [Internet]. 2016. [Citado el: 2019 febrero 04]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5120093/>
- ⁶⁰Gray J, Chandry S, Kaur M, Kocharunchitt C, Bowman J, et al. Novel Biocontrol Methods for *Listeria monocytogenes* Biofilms in Food Production Facilities. [Internet]. 2018. [Cited: 2019 february 04]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5891606/>
- ⁶¹Iacumin L, Manzano M, Comi G. Phage Inactivation of *Listeria monocytogenes* on San Daniele Dry-Cured Ham and Elimination of Biofilms from Equipment and Working Environments. [Internet]. 2016. [Cited: 2019 february 04]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5029509/>
- ⁶²Sesto N, Touchon M, Andrade J, Kondo J, Rocha E, et al. A PNPase Dependent CRISPR System in *Listeria*. [Internet]. 2014. [Cited: 2019 february 04]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3886909/>
- ⁶³Gahan C, Hill C. *Listeria monocytogenes*: survival and adaptation in the gastrointestinal tract [Internet]. 2014. [Cited: 2019 february 04]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3913888/>
- ⁶⁴Gibson E, Leite A, Araújo F, Comastri R. Control of *Listeria monocytogenes* growth in soft cheeses by bacteriophage P100. [Internet]. 2014. [Cited: 2019 february 04]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4059284/>
- ⁶⁵Laboratorios Biomont. Mastitis bovina: uso de amoxicilina y sulbactam en el tratamiento intramamario. [Internet]. 2018. [Citado el: 2019 febrero 11]. Disponible en: <http://www.actualidadganadera.com/biomont/articulos/mastitis-bovina-uso-de-amoxicilina-y-sulbactam-en-el-tratamiento-intramamario.html>
- ⁶⁶Fister S, Robben C, Witte A, Schoder D, Wagner M, et al. Influence of Environmental Factors on Phage–Bacteria Interaction and on the Efficacy and Infectivity of Phage P100. [Internet]. 2008. [Cited: 2019 february 04]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4964841/>

- ⁶⁷Torres K, Sierra S, Poutou R, Carrascal A, Mercado M. Patogénesis de *Listeria monocytogenes*, microorganismo zoonótico emergente. [Internet]. 2005. [Citado el: 2019 febrero 11]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-02682005000100003
- ⁶⁸Callejo R, Prieto M, Martínez C, Aguerre L, Rocca F, et al. Estudio mediante PCR múltiple de serotipos de *Listeria monocytogenes* aislados en Argentina. [Internet]. 2008. [Citado el: 2019 febrero 11]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412008000200004
- ⁶⁹Mahy B, Van Regenmortel M. Desk encyclopedia of general virology. [Internet]. United States: 2010. [Cited: 2019 february 13]. Available in: https://books.google.com.co/books?id=ew1fR6ghsmcC&pg=PA3&dq=virology+%2B+bacteriophages&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwieu9_S8rngAhUOIKwKHZqoCt0Q6AEIKDAA#v=onepage&q=virology%20%2B%20bacteriophages&f=false
- ⁷⁰Vispo N, Camacho F, Pupo M, Toledo R, Sánchez O. Tecnología de presentación sobre fagos filamentosos en la búsqueda de agentes biológicos antiinfectivos. [Internet]. [Citado el: 2019 febrero 13]. Disponible en: <http://revistabionatura.com/files/Revista-bionatura-Vol-1-no-1-2016.pdf>
- ⁷¹Rudolf M, Scherer S. High incidence of *Listeria monocytogenes* in European red smear cheese. [Internet]. 2000. [Cited: 2019 february 14]. Available in: <http://sci-hub.tw/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016816050000413X>
- ⁷²Ganegama G, Flint S, McIntyre L, Cruz C, Dias B, et al. Preliminary investigation of bacteriophage lysis of physiologically stressed *Listeria monocytogenes* in seafood processing environments. [Internet]. [Cited: 2019 february 14]. Available in: https://mro.massey.ac.nz/bitstream/handle/10179/4973/02_whole.pdf?sequence=2&isAllowed=y#page=138
- ⁷³Gutiérrez D, Fernández L, Rodríguez A, García P. Role of Bacteriophages in the Implementation of a Sustainable Dairy Chain. [Internet]. 2019. [Cited: 2019 february 14]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6349743/>
- ⁷⁴Klump J, Loessner M. *Listeria* phages. [Internet]. 2013. [Cited: 2014 february 15]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3827098/>
- ⁷⁵Jassim S, Limoges R. Natural solution to antibiotic resistance: bacteriophages ‘The Living Drugs’. [Internet]. 2014. [Cited: 2019 february 15]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4072922/>
- ⁷⁶Lee S, Kim M, Lee H, Heo S, Kwon M, et al. Isolation and Characterization of *Listeria* phages for Control of Growth of *Listeria monocytogenes* in Milk. [Internet]. 2017. [Cited: 2019 february 15]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5434219/#r029>

- ⁷⁷Dorscht J, Klumpp J, Biemann R, Schmelcher M, Born Y, et al. Comparative Genome Analysis of *Listeria* Bacteriophages Reveals Extensive Mosaicism, Programmed Translational Frameshifting, and a Novel Prophage Insertion Site.[Internet]. 2009. [Cited: 2019 february 15]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2786548/>
- ⁷⁸Zimmer M, Sattelberger E, Inman R, Calendar R, Loessner M. Genome and proteome of *Listeria monocytogenes* phage PSA: an unusual case for programmed + 1 translational frameshifting in structural protein synthesis. [Internet]. 2003. [Cited: 2019 february 15]. Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2958.2003.03684.x?sid=nlm%3Apubmed>
- ⁷⁹Klumpp J, Dorscht J, Lurz R, Biemann R, Wieland M, et al. The Terminally Redundant, Nonpermuted Genome of *Listeria* Bacteriophage A511: a Model for the SPO1-Like Myoviruses of Gram-Positive Bacteria. [Internet]. 2008. [Cited: 2019 february 15]. Available in: <https://jb.asm.org/content/190/17/5753.long>
- ⁸⁰Loessner M, Inman R, Lauer P, Calendar R. Complete nucleotide sequence, molecular analysis and genome structure of bacteriophage A118 of *Listeria monocytogenes*: implications for phage evolution. [Internet]. 2002. [Cited: 2019 february 18]. Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2958.2000.01720.x>
- ⁸¹Intralytix, Inc. ListShield™ Phage Preparation Effective Against *Listeria monocytogenes* [Internet]. [Cited: 2019 february 18]. Available in: <http://www.intralytix.com/index.php?page=prod&id=1>
- ⁸²Rodríguez L, García P, Rodríguez A, Billington G, Hudson A, et al. Listeriaphages and coagulin C23 act synergistically to kill *Listeria monocytogenes* in milk under refrigeration conditions. [Internet]. 2015. [Cited: 2019 february 18]. Available in: <http://sci-hub.tw/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25897991>