

## Las bacteriocinas y su efecto sinérgico con tecnologías emergentes en alimentos

### Bacteriocins and Their Synergistic Effect with Emerging Technologies in Food

José Castellanos-Rozo<sup>ad</sup>, Jaqueline A. Galvis-López<sup>be</sup>, Rubén Pérez Pulido<sup>cf</sup>,  
M<sup>a</sup>. José Grande<sup>cg</sup>, Rosario Lucas<sup>ch</sup>, Antonio Gálvez<sup>ci</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Biología y Microbiología, Facultad de Ciencias e Ingeniería, Universidad de Boyacá, Colombia

<sup>b</sup> Programa de Ingeniería Ambiental, Facultad de Ciencias e Ingeniería, Universidad de Boyacá, Colombia

<sup>c</sup> División de Microbiología, Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad de Jaén, España

<sup>d</sup> [jocastellanos@uniboyaca.edu.co](mailto:jocastellanos@uniboyaca.edu.co) | <https://orcid.org/0000-0001-7497-5917>

<sup>e</sup> [jagalvis@uniboyaca.edu.co](mailto:jagalvis@uniboyaca.edu.co) | <https://orcid.org/0000-0003-4318-3188>

<sup>f</sup> [rppulido@ujaen.es](mailto:rppulido@ujaen.es) | <https://orcid.org/0000-0001-7257-7528>

<sup>g</sup> [mjgrande@ujaen.es](mailto:mjgrande@ujaen.es) | <https://orcid.org/0000-0002-4803-0562>

<sup>h</sup> [rlucas@ujaen.es](mailto:rlucas@ujaen.es) | <https://orcid.org/0000-0002-0180-9296>

<sup>i</sup> [agalvez@ujaen.es](mailto:agalvez@ujaen.es) | <https://orcid.org/0000-0002-5894-5029>

**Citation:** Castellanos-Rozo, J., Galvis-López, J. A., Pérez Pulido, R., Grande, M. J., Lucas, R. y Gálvez, A. (2022). Las bacteriocinas y su efecto sinérgico con tecnologías emergentes en alimentos. *Mutis*, 10(2). <https://doi.org/10.21789/22561498.1841>

**Recibido:** 16 de febrero del 2022  
**Aceptado:** 20 de mayo del 2022

**Copyright:** © 2022 por los autores. Licenciado para *Mutis*. Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

#### RESUMEN

Las bacteriocinas son péptidos sintetizados por bacterias que presentan un amplio potencial como conservador de alimentos. Son una buena alternativa para reemplazar los aditivos químicos y producir alimentos mínimamente procesados. Las bacteriocinas que se han estudiado con mayor interés en la industria alimentaria son las derivadas de bacterias ácido-lácticas (BAL) porque tienen el estatus *Generally Regarded As Safe* (GRAS). No obstante, se ha determinado que las bacteriocinas tienen ciertas desventajas a la hora de aplicarlas en los alimentos, especialmente en derivados lácteos. Esas desventajas pueden enmendarse al combinar las bacteriocinas con otros tratamientos emergentes en la industria alimentaria. El objetivo de esta revisión fue realizar un análisis sobre las principales bacteriocinas utilizadas y su efecto sinérgico contra bacterias patógenas y/o alteradoras, cuando se aplican de manera combinada con otros tratamientos como sustancias químicas, sistema lactoperoxidasa, altas presiones hidrostáticas, nanopartículas, bacteriófagos y aceites esenciales. Los resultados de esta revisión indican que cuando se aplican las bacteriocinas con otros tratamientos pueden aumentar la actividad antimicrobiana, lo cual mejoraría la seguridad alimentaria. Se concluye que las mejores combinaciones del uso de las bacteriocinas y tecnologías emergentes son bacteriocinas y nanopartículas y bacteriocinas con bacteriófagos, cuyas combinaciones inhiben el crecimiento tanto de bacterias Gram positivas como de Gram negativas, entre las ventajas están, fáciles de aplicar en los alimentos, pueden ser de bajo costo, no cambian las características sensoriales del producto, permiten combatir la resistencia antimicrobiana, y destruyen completamente a los microorganismos sin darles oportunidad de recuperación durante el periodo de maduración o almacenamiento.

**Palabras clave:** inocuidad; bacteriocinas; queso; patógenos.

## ABSTRACT

Bacteriocins –peptides synthesized by bacteria that have great potential as food preservatives– are a good alternative to replace chemical additives and produce minimally processed foods. The more widely studied bacteriocins in the food industry are those derived from lactic acid bacteria (LAB) because they are Generally Regarded As Safe (GRAS). However, bacteriocins have certain disadvantages when applied to food, especially dairy products. Such drawbacks can be remedied by combining bacteriocins with other treatments emerging from the food industry. The objective of this research was to analyze the main bacteriocins used and their synergistic effect on pathogenic and/or spoilage bacteria, when applied in combination with other treatments such as chemical substances, lactoperoxidase system, high hydrostatic pressures, nanoparticles, bacteriophages and essential oils. The results of this study indicate that applying bacteriocins with other treatments can increase antimicrobial activity, which improves food safety. It is concluded that the best combinations of bacteriocins and emerging technologies are bacteriocins and nanoparticles and bacteriocins with bacteriophages, whose combinations inhibit the growth of both Gram-positive and Gram-negative bacteria. The advantages that such combinations offer are: They are easily applied to foods, are low cost, do not modify the sensory characteristics of the product, allow combating antimicrobial resistance and completely destroy microorganisms without giving them the opportunity to recover during the maturation or storage period.

**Keywords:** safety; bacteriocins; cheese; pathogens.

## INTRODUCCIÓN

Las ETA son las enfermedades transmitidas por el consumo de agua o alimentos contaminados (OPS, 2022). En el mundo se enferman cerca de 600 millones de personas por comer alimentos contaminados y 420 000 mueren por esta misma causa. Casi un tercio (30%) de todas las muertes por enfermedades de transmisión alimentaria se producen en niños menores de 5 años, pese a que los niños de esa edad representan solo 9% de la población mundial (WHO, 2022). Los agentes etiológicos detectados con mayor frecuencia en los alimentos corresponden a bacterias Gram positivas como *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* y *Listeria monocytogenes*, además de bacterias Gram negativas como *Escherichia coli*, *Shigella* sp., *Salmonella* spp., y *Campylobacter* sp (OPS, 2022). En los Estados Unidos los agentes etiológicos que causan mayor número de enfermedades son Norovirus, *Salmonella* sp., *Clostridium perfringens*, *Campylobacter* sp., y *Staphylococcus aureus* (CDC, 2021) y en Colombia son *Escherichia coli*, *Salmonella* spp, y *Staphylococcus aureus* (INS, 2021).

En vista de esta problemática, a nivel mundial, se han desarrollado diferentes técnicas para reducir las poblaciones de microorganismos patógenos y alteradores en los alimentos, entre los que se encuentran los tratamientos térmicos, como la pasteurización y la ultrapasteurización (Silva & Gibbs, 2012); tratamientos no térmicos como altas presiones hidrostáticas (Pérez-Pulido *et al.*, 2015; Téllez-Luis *et al.*, 2001), pulsos eléctricos de alta densidad (Kantono *et al.*, 2019), irradiación (Tauxe, 2001), pulsos de luz (Gómez-López *et al.*, 2007; Heinrich *et al.*, 2015), ultrasonidos (Pagán *et al.*, 1999), campos magnéticos oscilantes (Aguir *et al.*, 2007), compuestos químicos como ácidos orgánicos (Gálvez *et al.*, 2014), diacetil (Langa *et al.*, 2014), nanopartículas (Santos *et al.*, 2018), enzimas como la lisozima (Ávila *et al.*, 2014) y la endolisina (Van Tassell *et al.*, 2017), compuestos antimicrobianos naturales como el sistema lactoperoxidasa (Boulares *et al.*, 2011; Arqués *et al.*, 2011a; Seifu *et al.*, 2005), reuterina (Arqués *et al.*, 2004; reuteriicina (Lin *et al.*, 2015; Gänzle *et al.*, 2004; Gänzle *et al.*, 2003; Gänzle *et al.*, 2000), lactoferrina (Montiel *et al.*, 2015), aceites esenciales

(Azizkhani *et al.*, 2013) y bacteriocinas (Heng *et al.*, 2007).

Las bacteriocinas han llamado la atención de la comunidad científica mundial, por presentar un gran potencial como conservadores de alimentos, principalmente en la producción de alimentos mínimamente procesados (Favaro *et al.*, 2015). Son péptidos bacterianos constituidos principalmente por aminoácidos cargados positivamente, que interactúan con las membranas celulares bacterianas, formando poros e inhibiendo su crecimiento (Heng *et al.*, 2007). Se descubrieron en los años 90 (Gratia, 1925). Según lo descrito por Favaro *et al.*, (2015), todas las bacterias tienen la capacidad de producir al menos una bacteriocina. Las bacteriocinas que se han estudiado con mayor interés en la industria alimentaria son las producidas por bacterias ácido-lácticas (BAL) porque tienen el estatus de *Generally Regarded As Safe* (GRAS). De manera general, las BAL son cocos o bacilos Gram positivos, no esporulados, catalasa negativos, anaerobios facultativos que producen ácido láctico como producto final mayoritario de la fermentación. Los principales géneros que conforman este grupo son *Aerococcus*, *Carnobacterium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Oenococcus*, *Pediococcus*, *Streptococcus*, *Tetragenococcus*, *Vagococcus* y *Weissella* (Egan *et al.*, 2016; da Silva *et al.*, 2014). No obstante, se ha determinado que éstas aumentan su efectividad cuando se aplican de manera combinada con otras bacteriocinas, ácidos orgánicos, sistema lactoperoxidasa, altas presiones hidrostáticas, bacteriófagos, nanopartículas, aceites esenciales, etc. Por lo anterior, el objetivo de esta revisión fue realizar un análisis sobre las principales bacteriocinas utilizadas actualmente y su efecto sobre bacterias patógenas y alteradoras de alimentos, cuando se aplican de manera combinada con otros tratamientos.

## CLASIFICACIÓN DE LAS BACTERIOCINAS

Heng *et al.*, (2007), clasificó las bacteriocinas de acuerdo con su mecanismo de acción y características estructurales (Tabla 1).

**Tabla 1.** Clasificación de las bacteriocinas

Clase	Características	Subclase	Características	Ejemplo
I	Lantibióticos. Péptidos policíclicos y termoestables, tamaño <3,4 kDa	a	Péptidos con un tamaño de 2,1 a 3,4 kDa, catiónicos (2 a 7 cargas positivas)	Nisina
		b	Péptidos con un tamaño de 1,9 a 2,0 kDa, sin carga o cargados negativamente.	Mersacidina
II	No lantibióticos. Péptidos lineales, termoestables, tamaño <10 kDa	a	Tienen la secuencia consenso en la región N-terminal TGNGVXC	Pediocina
		b	Constituidos por dos péptidos diferentes	Plantaricina
		c	Se transportan mediante un péptido líder	Lactocina
III	Péptidos <30 kDa, termolábiles			Helvecina J
IV	Péptidos conjugados			Lactocina 27
V	Circulares			AS-48

Fuente: elaboración propia. Adaptada de Heng *et al.* (2007)

## LAS BACTERIOCINAS Y SU EFECTO SOBRE BACTERIAS PATÓGENAS O ALTERADORAS

Las bacteriocinas se han obtenido a partir de fermentaciones empleando bacterias aisladas de diferentes alimentos especialmente de quesos y derivados lácteos (Yildirim *et al.*, 2014; Tulini *et al.*, 2011; Alegría *et al.*, 2010; Rehaiem *et al.*, 2010; González *et al.*, 2007). Son producidas de forma natural y secretadas durante la fase logarítmica, generalmente influenciada por mecanismos de *quorum sensing* y por algunas señales de estrés, como una estrategia de competencia por espacio y nutrientes (Martínez *et al.*, 2019).

Hasta el momento, las bacteriocinas aprobadas por la FDA (*American Food and Drug Administration*) para su uso como aditivo en alimentos son nisina, pediocina y el producto Micocin® (Naskar & Kim, 2021). Sin embargo, otras bacteriocinas también ofrecen perspectivas prometedoras como bioconservantes en los alimentos como, por ejemplo, la bacteriocina AS-48 (Sánchez-Hidalgo *et al.*, 2011).

La nisina es producida por la bacteria *Lactococcus lactis* y se aisló a partir de leche (Egan *et al.*, 2016). Actualmente ésta es utilizada en 54 países especialmente en quesos procesados a una concentración de 12 mg/kg (da Silva *et al.*, 2014). La nisina tiene una masa molecular de 3353,53 Da, y está clasificada dentro de la clase Ia, es termoestable y acidotolerante (Figura 1). Bioquímicamente, la nisina está compuesta por 34 aminoácidos. Es un péptido cíclico compuesto por residuos aminoácidos deshidratados (dehidroalanina y dehidrobutirina) y cinco anillos de lantionina y/o  $\beta$ -metil-lantionina formados por puentes disulfuro, en su cadena aminoácídica. Tiene carácter catiónico y es una molécula anfipática ya que el extremo N-terminal es hidrofóbico y el extremo C-terminal contiene la mayoría de los aminoácidos cargados e hidrofílicos. Además, los cinco anillos de su estructura tienen una cara hidrofóbica y otra hidrofílica (Field *et al.*, 2015; Cheigh & Pyun, 2005). Existen cuatro variantes de esta: la nisina A la cual tiene en la posición 27 una histidina, la nisina Z, la cual tiene en la posición 27 una asparagina y la nisina Q que es una variante de la nisina producida por *Streptococcus uberis* una bacteria no lactococcal aislada de derivados lácteos, la cual está constituida por 31 aminoácidos en vez de los 27 que tiene la nisina A y Z. Se ha determinado que la nisina U difiere de la nisina A en 12 de sus aminoácidos, lo que equivale a un porcentaje de similitud del 82% (Egan *et al.*, 2016; Wirawan *et al.*, 2006). La síntesis de las diferentes variantes de la nisina es compleja, requiere procesos de transcripción, traducción, modificaciones postraduccionales, secreción y procesamiento de señales celulares (Engelke *et al.*, 1992).

Se ha determinado que la nisina posee un amplio espectro de inhibición ante microorganismos Gram positivos. Es capaz de inhibir el crecimiento de bacterias patógenas como *Staphylococcus aureus* y *Listeria sp.*, en quesos Camembert, Ricotta y Machengo (Cintas *et al.*, 2001; O'Sullivan *et al.*, 2002). También tiene actividad frente a diferentes bacterias esporuladas. De acuerdo con Egan *et al.*, (2016), la nisina A producida por *L. lactis* subsp. *Lactis*, presentó actividad frente a *Bacillus cereus*, *B. pumilus*, *B. subtilis*, *B. butyricum*, *B. circulans*, *B. coagulans*, *Clostridium perfringens*, *C. sporogenes* y *C. tyrobutyricum*. La nisina Z producida por *L. lactis* NIZO 22186, presentó actividad frente a diferentes especies de *B. cereus*, *B. pumilus*, *B. subtilis*, *B. butyricum*, *C. perfringens*, *C. sporogenes* y *C. tyrobutyricum*. La nisina Q producida por *L. lactis* 61-14, presentó actividad frente a *Bacillus circulans*, *B. subtilis* y *B. coagulans*.

Otra de las bacteriocinas aprobada por la FDA es la pediocina. Es producida por *Pediococcus acidilactici*, *Pediococcus parvulus*, y *Lactobacillus plantarum* WHE92. Tiene un peso molecular de 4,6 kDa, está conformada por 44 aminoácidos, tiene carga neta positiva, con regiones hidrofóbicas y presenta dos enlaces disulfuro, no requiere modificación postraduccional (Rodríguez *et al.*, 2002). Es estable al calor y pH 4, pero es inactiva a pH 7 y temperaturas de 80°C por 60 minutos (Ennahar *et al.*, 2000). Se caracteriza por tener una fuerte acción inhibitoria contra *L. monocytogenes* en carne, quesos y leche en polvo. También puede inhibir el crecimiento de *S. aureus* y *E. coli* O157:H7 en leche y en quesos Cheddar y Munster (Nieto-Lozano *et al.*, 2010).

La FDA también aprobó un producto llamado Micocin®, el cual esta conformado por un cultivo formulado en seco de la bacteria *Carnobacterium maltaromaticum* CB1. Esta bacteria es Gram positiva anaeróbica heterofermentadora psicrófila resistente a altas presiones, inocua para el ser humano. Produce tres bacteriocinas las cuales son carnociclina A, piscicolina 126 y carnobacteriocina BM1. Estas bacteriocinas tienen actividad frente a bacterias Gram positivas como *C. botulinum*, *L. monocytogenes* y *S. aureus* (Koné *et al.*, 2018).

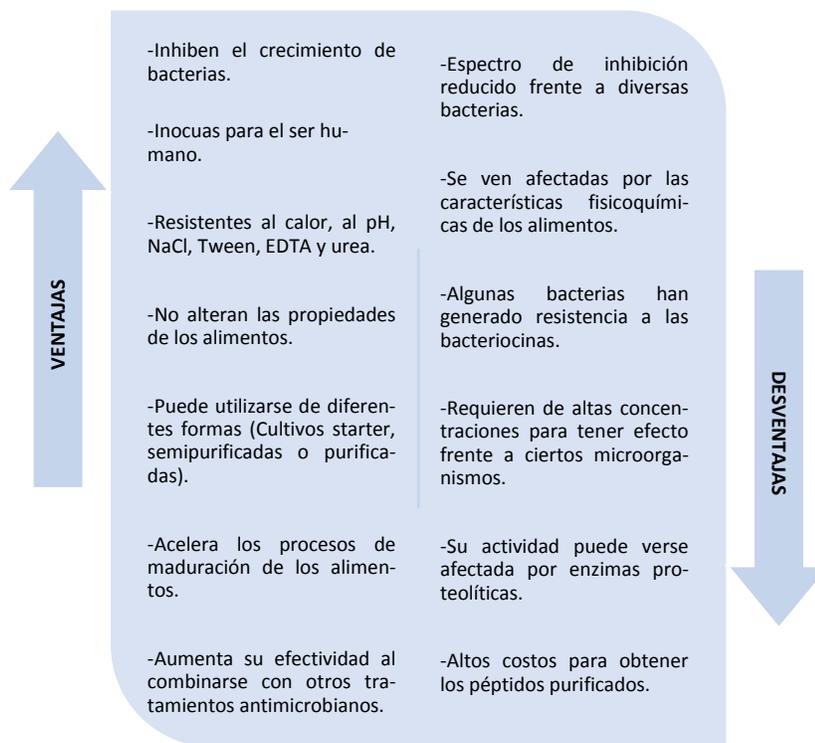
Otra de las bacteriocinas con potencial para ser utilizada en la protección de los alimentos aún no aprobada por la FDA es la AS-48 producida por *Enterococcus faecalis* A-48-32. En cuanto a su conformación estructural, la bacteriocina presenta una estructura circular catiónica, conformada por 70 aminoácidos que permite formar hélices alfa con una estructura globular compacta de 7,14 kDa y con un punto isoeléctrico de 10,09. Es estable en un amplio rango de temperatura y pH y frente a algunos agentes desnaturalizantes. Es sensible a proteasas digestivas, lo cual la hace muy conveniente para su aplicación a algunos alimentos (Grande *et al.*, 2014). Los determinantes genéticos de la enterotoxina AS-48 están codificados en un plásmido (Martínez-Bueno *et al.*, 1998). Tiene una amplia actividad bactericida contra bacterias patógenas y que deterioran los alimentos. Muñoz *et al.*, (2007), determinó el efecto de la bacteriocina AS-48 contra *S. aureus* en queso fresco. Los resultados mostraron una fuerte inhibición de las poblaciones de *S. aureus* por debajo de 1 log UFC/g durante el almacenamiento durante 28 días a 4 °C. También se determinó que inhibió el crecimiento de bacterias alteradoras de los alimentos como *Alicyclobacillus acidoterrestris*, *Paenibacillus* spp., *Geobacillus stearothermophilus*, *Brochothrix thermosphacta*, *Staphylococcus carnosus* y *Bacillus cereus*. Muñoz *et al.* (2004) estudiaron el efecto de la cepa *E. faecalis* A-48-32 sobre *Bacillus cereus* en queso madurado duro sin grasa elaborado con un cultivo *starter* comercial en la región de Asturias en España. La cepa productora de la bacteriocina se agregó a la leche a una concentración de  $2 \times 10^5$  UFC/mL, mientras que la cepa *Bacillus cereus* se agregó a la mitad de esta concentración. Los resultados indicaron que la población de *Bacillus cereus* disminuyó 5,6 unidades logarítmicas con respecto al tratamiento control después de 30 días de maduración del queso. Se comprobó que la cepa produjo la bacteriocina en el queso, la cual fue estable durante 90 días, no tuvo efecto sobre el cultivo *starter*, ni sobre la producción de ácido láctico. Se ha determinado que las micobacterias *Corynebacterium*, *Mycobacterium* y *Nocardia* son muy sensibles a la bacteriocina AS-48 (Gálvez *et al.*, 1989a). También se ha comprobado que se requieren una concentración superior a 150 µg/mL para inhibir el crecimiento de *E. coli* K-12 (Gálvez *et al.*, 1989b). Se ha determinado que la bacteriocina AS-48, puede producirse a gran escala utilizando un medio de cultivo basado en lactosuero enriquecido con proteínas de la leche (Esprion 300), glucosa al 1%, y un pH ajustado a 6,5 (Ananou *et al.*, 2008).

Además de la descritas, también se han reportado bacteriocinas producidas por *Lactobacillus plantarum* en derivados lácteos (da Silva *et al.*, 2014). Una de ellas es la bacteriocina Plantaricina MG, producida por una cepa de *Lactobacillus plantarum* aislado de “Jiaoke”, un producto lácteo fermentado de origen chino. La plantaricina fue purificada por precipitación con sulfato de amonio, seguido de cromatografía de filtración en gel y cromatografía de fase reversa. El análisis de espectrofotometría de masas demostró que la plantaricina MG tiene una masa molecular de aproximadamente 2 180 Da. La bacteriocina es estable al calor, mantuvo su actividad en un rango de pH de 2 a 10, es sensible a enzimas proteolíticas y su modo de acción fue bactericida. Presentó actividad contra *Listeria sp.*, *S. aureus*, *Salmonella sp.*, y *Escherichia coli* y formas esporuladas de *B. cereus*, *B. subtilis* y *C. perfringens*.

### VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL USO DE LAS BACTERIOCINAS EN LOS ALIMENTOS

Las bacteriocinas inhiben el crecimiento de bacterias patógenas y alteradoras de alimentos a muy bajas concentraciones (da Silva *et al.*, 2014) son seguras para consumo humano porque al llegar al tracto gastrointestinal son inactivadas por las proteasas de origen pancreático y gástrico (Favaro *et al.*, 2015). Algunas de estas son resistentes al calor, a la acidez y a sustancias químicas como urea, EDTA, Tween 80, SDS y NaCl (Egan *et al.*, 2016). No alteran las propiedades sensoriales de los alimentos (Zacharof *et al.*, 2013), su actividad se ve potenciada a pH ácidos y pueden llegar a ser más efectivas de manera combinada con otros tratamientos térmicos y no térmicos (Pérez-Pulido *et al.*, 2015). Algunas bacteriocinas, también pueden ayudar a acelerar el proceso de maduración de los quesos cuando se utiliza la bacteria productora de la bacteriocina como cultivo protector o cultivo iniciador de la fermentación. También pueden aplicarse a los alimentos como bacteriocina purificada o semi-purificada (Figura 1).

**Figura 1.** Ventajas y desventajas de usos de las bacteriocinas en los alimentos



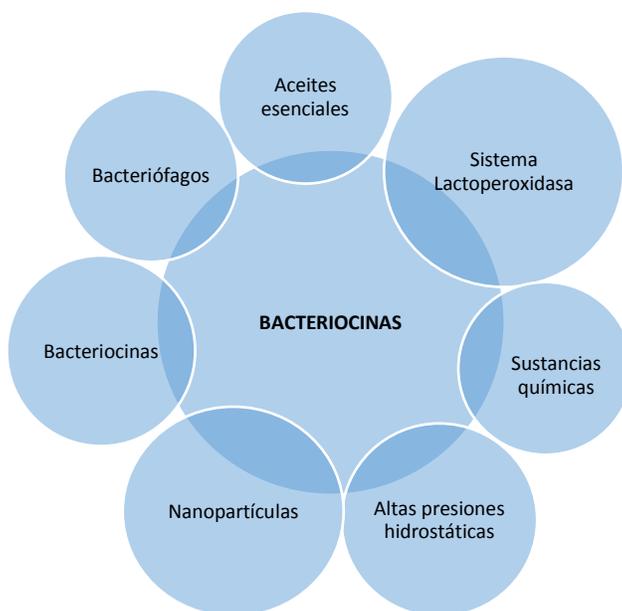
Fuente: elaboración propia.

Sin embargo, las bacteriocinas tienen un espectro de inhibición reducido contra bacterias Gram negativas, micobacterias, hongos, y virus (Todorov *et al.*, 2019; Schirru *et al.*, 2012). Según Grande *et al.*, (2014), las bacterias Gram negativas son diez veces más resistentes a las bacteriocinas que las bacterias Gram positivas. Las bacteriocinas se ven afectadas por las características fisicoquímicas de los alimentos. Se ha determinado que en alimentos con un alto contenido de grasa y proteínas la actividad de la bacteriocina disminuye (Favaro *et al.*, 2015). En alimentos con valores de pH altos, la solubilidad de las bacteriocinas puede verse afectada. También se ha determinado que algunos aditivos químicos pueden inhibir su acción (Ibarra-Sánchez *et al.*, 2020; Favaro *et al.*, 2015). También pueden perder su actividad por la acción de enzimas proteolíticas que generan algunos microorganismos. Otra desventaja es que algunas bacterias generan resistencia a las bacteriocinas (de Freire *et al.*, 2015; Zhou *et al.*, 2014). Se han reportado casos de resistencia natural y resistencia adquirida (Ennahar *et al.*, 2000). Estudios sobre resistencia a las bacteriocinas en *L. monocytogenes*, *L. innocua*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus bovis*, han concluido que la resistencia se relaciona con alteraciones en el potencial eléctrico, la fluidez, la carga y la composición de lípidos de membrana o espesor de la pared celular (de Freire *et al.*, 2015).

## COMBINACIÓN DE BACTERIOCINAS CON OTROS TRATAMIENTOS ANTIBACTERIANOS EMERGENTES

Las bacteriocinas aumentan su eficacia en la protección de alimentos cuando se combinan con otros tratamientos. El uso de dos o más tratamientos antimicrobianos es más efectivo porque al tener diferentes modos de acción se complementan. La Figura 2 describe las principales combinaciones de tecnologías emergentes que han estudiado los científicos a nivel mundial para mejorar la protección y deterioro de los alimentos.

**Figura 2.** Bacteriocinas y su combinación con otros tratamientos emergentes en alimentos.



*Fuente:* elaboración propia.

## MEZCLA DE BACTERIOCINAS

Algunos investigadores proponen el uso combinado de diferentes bacteriocinas a bajas dosis incrementan su actividad debido a que cuentan con mecanismos de acción diferentes lo que amplía su espectro de actividad (de Freire *et al.*, 2011; Cintas *et al.*, 2001). Macwana y Muriana (2012), observaron que las mezclas de bacteriocinas con diferentes modos de acción proporcionaron una mayor inhibición que las mezclas de bacteriocinas que tienen el mismo modo de acción. La combinación de tratamientos antimicrobianos con diferentes modos de acción ayudaría a reducir la resistencia cruzada a los antimicrobianos (Preciado *et al.*, 2016; Cotter *et al.*, 2013). En un estudio realizado por Bouttefroy & Millie`re, (2000) se concluyó que que la combinación de nisina y curvaticina 13 (subclase IIa) tiene una mayor actividad bactericida contra *L. monocytogenes* que la aplicación de las bacteriocinas por separado. Resultados similares fueron observados por Kaur *et al.* (2013) cuando aplicaron una mezcla de nisina, la pediocina 34 y enterocina FH99 para el control de *L. monocyto-*

*genes*. En otro estudio, Chili y Holo (2018) demostraron que la combinación de garvicina KS y nisina, inhibió el crecimiento de *S. aureus* resistentes a la garvicina y bacterias Gram negativas como *E. coli* y *Acinetobacter* spp. Ellos también encontraron sinergia entre nisina, garvicina KS, farnesol y polimixina  $\beta$ , contra estas mismas bacterias. Estudios realizados por Pimentel-Filho *et al.*, (2014), demostraron que la combinación de bovicina HC5 y nisina tuvo una mayor actividad bactericida contra *L. monocytogenes* y *S. aureus* en queso fresco (Tabla 2).

**Tabla 2.** Efecto de la combinación de bacteriocinas con otros tratamientos

Tratamiento	Microorganismo blanco	Alimento implicado	Reducción (Unidades log)	Referencia
Bovicina HC5 y nisina, 600 UA/g, 4 °C, 9 días de almacenamiento.	<i>L. monocytogenes</i>	Queso fresco	4,0	Pimentel-Filho <i>et al.</i> , 2014.
0,4% de ácido polifosfórico, 25 µg/mL enterocina AS-48, 15°C, 24h de almacenamiento.	<i>E. coli</i> O157:H7	Soja	3,2	Cobo <i>et al.</i> , 2008.
Nisina 100 UI/mL, reuterina (2 UA/mL y sistema lactoperoxidasa, 10°C, 12 días.	<i>L. monocytogenes</i>	Cuajada	3,4	Arqués <i>et al.</i> , 2008.
Presión hidrostática de 300 MPa a 10°C durante 10 minutos, inoculación de 10 <sup>6</sup> UFC/mL de cepas bacteriocinogénicas <i>L. lactis</i> TAB 57, <i>E. faecalis</i> TAB 52 y <i>E. faecalis</i> INIA 4, 12°C, 60 días de almacenamiento.	<i>E. coli</i> O157:H7	Queso madurado	6,0	Rodríguez <i>et al.</i> , 2005.
0,5 mg/mL de MgO NP y 0,008 mg/mL de nisina, 60°C, 24h	<i>E. coli</i>	Leche	7,0	Mirhosseini y Afzali 2016.
10 U/g de la endolisina del fago P100 con 250 mg/g de nisina, 4°C, 28 días de almacenamiento.	<i>L. monocytogenes</i>	Queso fresco	4,0	Ibarra-Sánchez <i>et al.</i> , 2020.
16 µg/mL nisina y 1 mg/mL aceite esencial de perilla, 37°C, 24 h de almacenamiento.	<i>L. monocytogenes</i>	Leche	7,0	Zhao <i>et al.</i> , 2016.

Fuente: elaboración propia.

No obstante, los resultados también demostraron que *L. monocytogenes* es más sensible a la acción combinada de nisina y bovicina que *S. aureus*. Se pudo observar que la población de *S. aureus* se recuperó y aumentó después de 15 días de almacenamiento a 4°C, inclusive se detectó la presencia de la enterotoxina C en los quesos. En otro estudio realizado por Arqués *et al.*, (2011b) determinaron que la combinación de reuterina con la nisina, lacticina 481 y enterocina AS-48 disminuyen las poblaciones de *L. monocytogenes* y *S. aureus*, en condiciones de refrigeración.

### BACTERIOCINAS CON SUSTANCIAS QUÍMICAS QUE AFECTAN LA MEMBRANA

La mayoría de las bacteriocinas se dirigen al rompimiento de las membranas celulares conduciendo a la muerte celular. Si estas se combinan con tratamientos que aumentan la permeabilidad de la membrana como quelantes, ácidos o calor subletal, aumentan su efecti-

vidad contra bacterias Gram negativas. Branen y Davinson (2004) determinaron que la combinación de nisina y EDTA disminuye las poblaciones de *E. coli* enterohemorrágica O157:H7. Ananou *et al.* (2005) también obtuvo los mismos resultados. Estudios realizados por Cobo *et al.* (2008) determinaron que la aplicación del tratamiento combinado de bacteriocina AS-48 (25 µg/mL), temperatura (65 °C) y pH (9,0), redujo el recuento de *Salmonella* sp., por debajo de los niveles de detección en soja. También se redujo la población de *Salmonella* sp., cuando se aplicaron tratamientos de lavados combinando la bacteriocina AS-48 con ácido láctico, polifosfórico y peracético, hipoclorito de sodio, cloruro de hexadecilpiridinio, ácido hidroxiciánico. En este estudio se destacó que el ácido polifosfórico junto con enterocina AS-48, redujo la población de *E. coli* en soja, después de 24 h de almacenamiento a 15 °C, en comparación con el tratamiento control que consistió en muestras tratadas con solo ácido polifosfórico (Tabla 2).

### BACTERIOCINAS CON SISTEMA LACTOPEROXIDASA (lp)

El sistema lactoperoxidasa (LP) es un complejo enzimático antibacteriano compuesto por la enzima lactoperoxidasa, peróxido de hidrógeno y tiocianato. Este complejo se encuentra de forma natural en los mamíferos especialmente en fluidos corporales como la saliva y la leche. Tiene como función proteger al organismo contra microorganismos como bacterias, virus y hongos; es inocuo para la salud humana y no afecta las propiedades organolépticas de los alimentos (Boulares *et al.*, 2011). La enzima, en presencia de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, cataliza la oxidación de tiocianato originando diversos productos con actividad antimicrobiana, entre ellos el hipotiocianito, el cual se forma en mayores cantidades (Montiel *et al.*, 2015; Seifu *et al.*, 2005). Se considera que la actividad antimicrobiana de estos compuestos radica en la oxidación de diversas proteínas y cofactores alterando procesos celulares como el sistema de transporte de energía (Seifu *et al.*, 2005). Estudios realizados por Arqués *et al.*, (2008), determinaron que la actividad de las bacteriocinas se ve incrementada contra *L. monocytogenes* en cuajada, cuando se aplica de manera combinada nisina, reuterina y el sistema lactoperoxidasa, resultando en una reducción de 3,4 unidades logarítmicas con respecto al control (Tabla 2).

### BACTERIOCINAS CON ALTAS PRESIONES HIDROSTÁTICAS

Las altas presiones hidrostáticas es una técnica emergente donde el alimento se coloca en un recipiente de plástico estéril, se sella y se introduce en una cámara de presurización para su procesamiento. La cámara se cierra y se llena con el medio transmisor de la presión, normalmente es agua. La presión aplicada comprime el medio transmisor alrededor del alimento disminuyendo el volumen. El alimento es sometido a una alta presión (entre 300 y 700 MPa) por un tiempo determinado, el cual depende del tipo del alimento y de la temperatura del proceso. Al finalizar el tiempo, la cámara se descomprime y se extrae el alimento tratado (Téllez-Luis *et al.*, 2001). Las altas presiones hidrostáticas aumentan la vida útil del producto porque causan un daño subletal a los microorganismos patógenos y alteradores, especialmente bacterias Gram negativas y hongos. Se ha determinado que esta técnica no afecta las características sensoriales de la gran mayoría de los alimentos. No obstante, la tecnología se ve limitada por los costos del equipo y su mantenimiento y porque afecta algunas enzimas y proteínas en algunos alimentos (Pérez-Pulido *et al.*, 2015).

Para compensar esta limitación, se han realizado varios estudios donde se ha evaluado el efecto combinado de altas presiones con bacterias productoras de bacteriocinas o bacteriocinas purificadas. Estudios realizados por Rodríguez *et al.* (2005) evaluaron el efecto combinado de altas presiones hidrostáticas con bacterias ácido-lácticas productoras de bac-

teriocinas sobre las poblaciones de *E. coli* en quesos madurados fabricados con leche cruda. La adición de bacterias ácido-lácticas solas a la leche inhibió *E. coli* O157:H7 en el día 3 con respecto al queso control. Sin embargo, una presión hidrostática de 500 MPa a 10 °C durante 5 minutos con inoculación de bacterias bacteriocinogénicas, fue suficiente para disminuir la población de *E. coli* en 5 unidades logarítmicas durante 60 días.

López-Pedemonte *et al.*, (2003), estudiaron el efecto de altas presiones hidrostáticas con nisina para eliminar las esporas de *B. cereus* en queso elaborado con leche cruda. Ellos concluyeron que los tratamientos con altas presiones hidrostáticas y la nisina por sí solos, no tuvieron un efecto significativo en la disminución de las esporas de *B. cereus*. Sin embargo, cuando se aplicaron dos ciclos de altas presiones, uno para activar la germinación de las esporas (60 MPa durante 210 minutos a 30°C) y otro para causar el efecto subletal (300 MPa durante 15 minutos a 30°C), junto con nisina (0,05 mg/L), se disminuyó en 2,4 unidades logarítmicas la población de *B. cereus* durante su almacenamiento a 8°C. No obstante, se observó, que la población de *B. cereus* se recuperó después de 15 días de almacenamiento. Este comportamiento también se observó en otros tipos de alimentos. Pérez-Pulido *et al.*, (2015) evaluaron el efecto de la combinación de la bacteriocina AS-48 y altas presiones sobre el microbioma presente en la pulpa de chirimoya. En este estudio se concluyó que el uso combinado de bacteriocinas con altas presiones hidrostáticas produce un daño subletal, lo cual permite que el microbioma se recupere y posteriormente dañe el producto (Pérez-Pulido *et al.*, 2015). En otro estudio realizado por Komora *et al.* (2020) determinaron el efecto sinérgico de aplicar altas presiones hidrostáticas, pediocina PA-1 y el fago P100 sobre *L. monocytogenes*. Ellos encontraron que presiones hidrostáticas de 300 MPa junto con la pediocina redujo las poblaciones de *L. monocytogenes* y no permitió que las poblaciones se recuperaran después de 7 días de almacenamiento a 4°C.

### BACTERIOCINAS CON NANOPARTÍCULAS (np)

Uno de los principales problemas del uso de las bacteriocinas es la disminución de su actividad antimicrobiana al interactuar con los componentes de la matriz alimentaria (Todorov *et al.*, 2019). Para superar este inconveniente, se han desarrollado sistemas de encapsulación nanométrica multifuncionales para la protección y liberación controlada de sustancias (Bebela *et al.*, 2014). Las bacteriocinas pueden encapsularse de tal manera que permitan mantener su actividad durante más tiempo. Una nanopartícula (NP) es un material natural o fabricado que contiene partículas sueltas o formando aglomerados que presentan tres dimensiones en un intervalo de tamaño comprendido entre 1 y 100 nm (European Commission, 2019). Las NPs utilizadas en la industria alimentaria pueden fabricarse con polisacáridos, proteínas o lípidos. Los liposomas son sustancias fosfolípicas que tienden a autoensamblarse al entrar en contacto con un ambiente acuoso. Se ha determinado que la encapsulación de la nisina en liposomas incrementa la actividad antimicrobiana de la misma (Lopes *et al.*, 2019). Sin embargo, el uso de esta técnica presenta algunas desventajas como el uso de un solvente orgánico en la preparación, alto costo de los fosfolípidos y dispersabilidad incontrolada de su tamaño (Chang *et al.*, 2018). Debido a estas desventajas se han estudiado algunos biopolímeros naturales como celulosa, caseínas, ciclodextrinas, amilosa para realizar la nanoencapsulación. Algunos de estos biopolímeros tienen características biocompatibles y biodegradables por lo cual su utilización es segura en la industria de alimentos. Además, tienen la propiedad de encapsular y liberar de forma controlada un compuesto en un medio determinado (Herrera *et al.*, 2016). Las nanopartículas de quitosano/alginate se han utilizado ampliamente para encapsulación de drogas, proteínas y oligonucleótidos (Salgado *et al.*, 2019). Zohri *et al.*, (2010), evaluó el efecto antimicrobiano de la nisina sola y en combinación con nanopartículas de quitosano/alginate contra *S. aureus* en leche cruda y

pasteurizada. Ellos observaron que las nanopartículas de quitosano/alginato mantienen la eficiencia antibacteriana de la nisina en comparación con la nisina libre, durante el almacenamiento de alimentos por largos periodos de tiempo. Esto se debe posiblemente a la protección que le brindan las nanopartículas a la bacteriocina frente a las proteínas, grasa, sales e inclusive frente a otros microorganismos que podrían degradarla. Bernela *et al.* (2014) sintetizaron nanopartículas de alginato-quitosano-plurónico F68 cargadas de nisina mediante un método de gelatinización ionotrópica seguido de reticulación policatiónica. Ellos pudieron realizar la liberación controlada de la nisina y encontraron que el polímero y la nisina mantienen la actividad antimicrobiana contra *Micrococcus* sp., *Pseudomonas* sp., *Salmonella* sp., y *Enterobacter* sp. durante un periodo de 20 días.

Las nanopartículas también pueden fabricarse a partir de compuestos inorgánicos como óxidos metálicos como el óxido de magnesio (MgO), óxido de Zinc (ZnO), óxido de cobre (Cu<sub>2</sub>O). Las NPs basadas en metales suelen ser de las más usadas para la fabricación de alimentos debido a su baja toxicidad, alta estabilidad termal, biocompatibilidad, bajos costos y a sus propiedades antimicrobianas (Santos *et al.*, 2018; Mirhosseini y Afzali, 2016). El mecanismo antibacteriano de las NPs basadas en metales podría incluir estrés oxidativo a través de la generación de especies de oxígeno activadas en la superficie de las NPs o por toxicidad de iones metálicos libres. Estas moléculas actúan atacando los fosfolípidos poliinsaturados bacterianos causando daños en las proteínas y alterando los procesos de transcripción y traducción del ADN (Raghunath y Perumal, 2017). Algunos autores han observado que la actividad de las nanopartículas puede incrementarse cuando se combina con bacteriocinas (Santos *et al.*, 2018). Mirhosseini y Afzali (2016), determinaron que la combinación de nanopartículas de óxido de magnesio (MgO NP), nisina y una temperatura de 60 °C disminuyó en 7 unidades logarítmicas las poblaciones *E. coli* y *S. aureus* respectivamente en leche (Tabla 2).

Las nanopartículas también pueden utilizarse para fabricar empaques antimicrobianos o inteligentes. Un empaque inteligente es aquel que presenta nanosensores que permiten monitorear el estado de los alimentos. Un empaque bioactivo o antimicrobiano es un tipo de empaque que interactúa con el producto para reducir, inhibir o retrasar el crecimiento de microorganismos (Salgado *et al.*, 2019). Se han evaluado varios sistemas de envasados antimicrobianos donde utilizaron bacteriocinas a fin de reducir o eliminar bacterias patógenas o alteradoras en productos envasados. Cao-Hoang *et al.*, (2010), determinaron que los films de caseína de sodio y nisina redujeron el crecimiento de *L. innocua* en queso en 1,1 unidades logarítmicas en comparación de la nisina sola en la superficie inoculada. Espitia *et al.* (2013) desarrollaron una película de metilcelulosa con nanopartículas de óxido de zinc y pediocina. Ellos evaluaron el efecto antimicrobiano y encontraron actividad antimicrobiana contra *L. monocytogenes* y *S. aureus*.

Algunos investigadores han indicado que el uso de nanopartículas es promisorio en la industria alimentaria (Salgado *et al.*, 2019). Sin embargo, solo unos pocos sistemas de envasado antimicrobiano se han aplicado en matrices de alimentos reales (Ibarra-Sánchez *et al.*, 2020). La desventaja de este método es que el uso de empaques inteligentes o bioactivos se limita un poco debido a problemas que se relacionan con tratamiento, rendimiento (barrera de gas y humedad son muy pobres) y a la relación costo-precio-eficiencia. Además, se ha determinado que la efectividad del empaque se ve reducida cuando los microorganismos patógenos están ubicados en el interior del alimento (Cao-Hoang *et al.*, 2010), por lo cual se requieren más estudios que avalen la toxicidad de estos empaques, en términos de dosis y

tiempo de exposición y otros efectos como su bioacumulación en diferentes especies biológicas y su persistencia en el medio ambiente. También se debe evaluar el efecto del empaque bioactivo en aquellos alimentos que requieren maduración como los quesos y los derivados cárnicos (Mirhosseini y Afzali 2016).

## BACTERIOCINAS CON BACTERIÓFAGOS Y SUS ENZIMAS

Los bacteriófagos son virus que eliminan bacterias de forma específica. Estos no afectan las células de mamíferos, incluidas las humanas (Kazi y Annapure, 2016). Se ha comprobado su efectividad para eliminar bacterias como *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *E. coli* O157: H7, *Salmonella enterica*, *Shigella* spp., y *C. jejuni* en diferentes sistemas alimentarios (Pérez-Pulido *et al.*, 2016; Jorquera *et al.*, 2015).

Los bacteriófagos se han catalogado como un mecanismo promisorio natural para controlar bacterias resistentes a los antibióticos (Lin *et al.*, 2017). Son *et al.* (2018) determinaron la capacidad de los bacteriófagos para disminuir las poblaciones de *E. coli* productora de toxina Shiga (STEC) O157:H7 y *E. coli* productora de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) (ESBLEC). La aplicación del fago PE37 a la carne de res cruda contaminada artificialmente con *E. coli* O157:H7 redujo los recuentos bacterianos en 2,3 unidades logarítmicas respectivamente después de 24 h de almacenamiento a 25 °C. respectivamente. La especificidad de los fagos puede ser una desventaja si se quieren eliminar diversas bacterias patógenas o alteradoras de los alimentos. Sin embargo, algunos estudios han indicado que esto se puede solucionar si se utilizan cócteles de fagos (Carter *et al.*, 2012; Bueno *et al.*, 2012).

Se ha demostrado que la actividad de los bacteriófagos se debe a dos clases de enzimas líticas que se producen durante el ciclo de vida del fago y ejercen su acción en diferentes etapas de la infección: las peptidoglucano-hidrolasas asociadas a virión (PHAV) y las endolisinas (Kazi y Annapure, 2016). Las PHAV son producidas en la fase temprana del ciclo lítico del fago degradando el peptidoglucano para permitir la entrada y como consecuencia la infección de la bacteria por parte del fago; por su parte, las endolisinas son producidas durante la fase tardía del ciclo lítico y son responsables de la liberación de los fagos progenie de la célula huésped. Las primeras lisan las células desde el exterior mientras que las segundas lisan la célula huésped desde su interior (Rodríguez-Rubio *et al.*, 2013) y las endolisinas presentan dominios específicos que permiten su anclaje selectivo a la pared bacteriana y presentan un sitio catalítico capaz de hidrolizar el peptidoglucano (Kazi y Annapure, 2016). Tienen la ventaja que son capaces de eliminar de forma específica y rápida en pocas horas bacterias patógenas. El tratamiento con endolisina genera poca resistencia bacteriana. En un experimento realizado por Fischetti (2010) se encontró que exponer las bacterias patógenas a endolisina durante 40 ciclos reproductivos no produjo ninguna cepa resistente. Otra ventaja de utilizar las endolisinas es que no se ven influenciadas por la temperatura, muchas de ellas son termoestables y se pueden utilizar sinérgicamente con otras sustancias antimicrobianas naturales como las bacteriocinas. La combinación de la endolisina del fago P100 con nisina disminuyó significativamente la población de *L. monocytogenes* en queso fresco almacenado a 4 °C (Tabla 2). Este mismo comportamiento también se evidenció en otro tipo de alimentos que son muy susceptibles a los procesos de conservación como frutas, verduras y otros productos listos para consumo o en poscosecha (Kazi y Annapure, 2016; Pérez-Pulido *et al.*, 2016; Leverentz *et al.*, 2003). En otro estudio se comprobó que la combinación de fagos, nisina y altas presiones hidrostáticas, reducen las poblaciones de *S. aureus* (Tabla *et al.*, 2012).

Sin embargo, la utilización de bacteriófagos o de sus enzimas tiene sus desventajas. O'Flynn *et al.*, (2004) informó que la actividad de los bacteriófagos depende de la temperatura óptima de crecimiento de la célula huésped. La actividad de los fagos es mayor a la temperatura óptima de crecimiento de las bacterias huésped; cuando esta temperatura disminuye la actividad de los fagos también disminuye. Otros investigadores indican que la efectividad del tratamiento depende de la concentración de los fagos, de la densidad celular y de la naturaleza del producto (Kazi y Annapure, 2016). Por otro lado, las enzimas pueden desnaturarse y perder su actividad al estar expuesta a enzimas proteasas, ácidos o concentraciones altas de sal (Coffey *et al.*, 2010).

### BACTERIOCINAS CON ACEITES ESENCIALES

Existen plantas que tienen propiedades antimicrobianas. Entre las más conocidas son las utilizadas en actividades culinarias como tomillo, clavos, canela, caléndula y orégano. Estas poseen aceites esenciales cuyos componentes activos son fenoles, terpenos, aldehídos y cetonas (Kavas *et al.*, 2015). Entre ellos encontramos el timol, carvacrol, eugenol, carvona y cinamaldehído. Friedman *et al.* (2002) demostró que carvacrol y cinamaldehído son efectivos para controlar el crecimiento de *S. aureus*, *B. cereus*, *E. coli*, *Campylobacter jejuni* y *Salmonella entérica*. Los aceites esenciales tienen diversos mecanismos para inhibir la actividad bacteriana, tales como el aumento de la permeabilidad celular, inhibición de la síntesis de ergosterol, cambios y alteraciones de ácidos grasos y proteínas de membrana (Khorshidian *et al.*, 2017).

A pesar del potencial antimicrobiano derivado de las plantas, su alto costo en obtención el fuerte olor y sabor de los aceites esenciales podrían limitar su uso en algunos productos alimenticios como la leche y los quesos frescos (Calo *et al.*, 2015). Esto se deberían de utilizar en las concentraciones mínimas inhibitorias y evaluar que no se alteren las propiedades organolépticas del producto. Otro aspecto que se debería evaluar es la toxicidad de estos compuestos en células eucariotas y su interacción con los componentes de la matriz alimentaria como grasas, carbohidratos y proteínas. Se ha evidenciado que las proteínas interactúan con los compuestos fenólicos presentes en los aceites esenciales, mientras que las grasas rodean sus componentes hidrofóbicos, lo que restringe su disponibilidad a los sitios de destino de los microorganismos (Khorshidian *et al.*, 2017).

Para minimizar estas limitaciones, los científicos han evaluado el efecto sinérgico de concentraciones bajas de aceites esenciales con otras sustancias como las bacteriocinas. Moosavy *et al.* (2008) comprobaron que la nisina por sí sola no tuvo ningún efecto inhibitorio en la producción de enterotoxina C por *S. aureus* ATCC 6538. Sin embargo, la nisina en combinación con el aceite esencial de *Zataria multiflora* Boiss., una planta utilizada ampliamente en Irán, Pakistan y Afganistan como saborizante, inhibió significativamente la producción de la enterotoxina C y la  $\alpha$  toxina en *S. aureus* en un queso tradicional iraní (Parsaeimehr *et al.*, 2010). Así mismo, Bajpai *et al.*, (2014) investigaron el efecto del aceite esencial de la hoja de *Metasequoia glyptostroboides* (árbol caducifolio de corteza rojiza común en Asia) en diferentes tipos de leche. Los resultados indicaron que el aceite esencial al 1% y 500 UI/mL de nisina inhiben completamente el crecimiento de *L. monocytogenes* (una reducción de 6 unidades logarítmicas), después de 14 días de almacenamiento a 4 °C. Ehsani *et al.* (2019) determinaron que la nisina (5,3 UI/mL) en combinación con el aceite esencial de *H. persicum* (2500  $\mu$ g/mL), inhibió el crecimiento de *L. monocytogenes* en queso Queso blanco iraní. De otro lado, se comprobó el efecto sinérgico del aceite esencial de una planta asiática medicinal

llamada *Perilla frutescens*, compuesta principalmente de perilaldehído (66,1%), limoneno (18,7%) y  $\beta$ -cariofileno (8,7%) (Zhao *et al.*, 2016). Los resultados indicaron que disminuyó el crecimiento de *L. monocytogenes* y *S. aureus* en leche (Tabla 2).

## CONCLUSIONES

El uso de bacteriocinas es una buena estrategia para disminuir la población de bacterias patógenas en los alimentos. Su uso combinado con otros métodos como sistema lactoperoxidasa, altas presiones hidrostáticas, nanopartículas, endolisinas o aceites esenciales ayudan a superar sus desventajas y potenciar su efecto antimicrobiano. La elección de las tecnologías depende mucho de los costos y de que no se afecten las características sensoriales de los alimentos. Sin embargo, cabe destacar que la combinación de bacteriocinas con otras sustancias naturales como los bacteriófagos, sistema lactoperoxidasa y aceites esenciales constituyen una alternativa para producir alimentos mínimamente procesados, seguros, saludables y con menos impacto sobre el medio ambiente.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad de Boyacá, a la Universidad de Jaén y a la Asociación Universitaria Iberoamericana de Postgrado quienes financiaron este proyecto.

## REFERENCIAS

Aguiar, S J., Pérez, M. I. & Cepero, R.O. (2007). Efecto de los campos magnéticos en la conservación de la leche cruda sin refrigerar REDVET. *Revista Electrónica de Veterinaria*, 7(4), 1695-7504.

Alegría, A., Delgado, S., Rocas, C., López, B. & Mayo, B. (2010). Bacteriocins produced by wild *Lactococcus lactis* strains isolated from traditional, starter-free cheeses made of raw milk. *International Journal of Food Microbiology*, 143(1-2), 61-66. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.07.029>

Ananou, S., Gálvez, A., Martínez-Bueno, M., Maqueda, M., & Valdivia, E. (2005). Synergistic effect of enterocin AS-48 in combination with outer membrane permeabilizing treatments against *Escherichia coli* O157:H7. *Journal of Applied Microbiology*, 99(6), 1364–1372. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2005.02733.x>.

Ananou, S., Muñoz, A., Gálvez, A., Martínez-Bueno, M., Maqueda, M. & Valdivia, E. (2008). Optimization of enterocin AS-48 production on a whey-based substrate. *International Dairy Journal*, 18(9), 923-927. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2008.02.001>

Arqués, J. L., Rodríguez, E. & Medina, M. (2011a). Inactivation of Gram-positive pathogens in milk by lactic acid bacteria bacteriocins in combination with the lactoperoxidasa system. *Milchwissenschaft-Milk Science International*, 66(3), 314-316.

Arqués, J. L., Rodríguez, E., Nuñez, M., & Medina, M. (2011b). Combined effect of reuterin and lactic acid bacteria bacteriocins on the inactivation of food-borne pathogens in milk. *Food Control*, 22(3-4), 457-461. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2010.09.027>

Arqués, J. L., Rodríguez, E., Nuñez, M. & Medina, M. (2008). Antimicrobial activity of nisin, reuterin, and the lactoperoxidase system on *Listeria monocytogenes* and *Staphylococcus aureus* in cuajada, a semisolid dairy product manufactured in Spain. *Journal of Dairy Science*, 91(1), 70-75. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0133>

Arqués, J. L., Fernández, J., Gaya, P., Nuñez, M., Rodríguez, E. & Medina, M. (2004). Antimicrobial activity of reuterin in combination with nisin against food-borne pathogens. *International Journal of Food Microbiology*, 95(2), 225-229. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.009>

Ávila, M., Gómez-Torres, N., Hernández, M. & Garde, S. (2014). Inhibitory activity of reuterin, nisin, lysozyme and nitrite against vegetative cells and spores of dairy-related *Clostridium* species, *International Journal of Food Microbiology*, 172, 70-75. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2013.12.002>

Azizkhani, M., Misaghi, A., Basti, A. A., Gandomi, H., & Hosseini, H. (2013). Effects of *Zataria multiflora* Boiss. essential oil on growth and gene expression of enterotoxins A, C and E in *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. *International Journal of Food Microbiology*, 163(2-3), 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2013.02.020>

Bajpai, V. K., Yoon, J. I., Bhardwaj, M., & Kang, S. C. (2014). Anti-listerial synergism of leaf essential oil of *Metasequoia glyptostroboides* with nisin in whole, low and skim milks. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7(8), 602-608. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60102-4](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60102-4)

Bernela, M., Kaur, P., Chopra, M., & Thakur, R. (2014). Synthesis, characterization of nisin loaded alginate/chitosan/pluronic composite nanoparticles and evaluation against microbes. *LWT - Food Science and Technology*, 59(2), 1093-1099. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2014.05.061>

Boulares, M., Mankai, M. & Hassouna, M. (2011). Effect of activating lactoperoxidase system in cheese milk on the quality of Saint-Paulin cheese. *International Journal of Dairy Technology*, 64(1), 75-83. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0307.2010.00646.x>

Bouttefroy, A. & Millière, J. B. (2000). Nisin-curvaticin 13 combinations for avoiding the regrowth of bacteriocin resistant cells of *Listeria monocytogenes* ATCC 15313. *International Journal of Food Microbiology*, 62(1-2), 65-75. [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(00\)00372-X](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(00)00372-X)

Bueno, E., García, P., Martínez, B., & Rodríguez, A. (2012). Phage inactivation of *Staphylococcus aureus* in fresh and hard-type cheeses. *International Journal of Food Microbiology*, 158(1), 23-27. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2012.06.012>

Branen, J. K. & Davidson, P. M. (2004). Enhancement of nisin, lysozyme, and monolaurin antimicrobial activities by ethylenediaminetetraacetic acid and lactoferrin. *International Journal of Food Microbiology*, 90(1), 63-74. [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(03\)00172-7](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(03)00172-7).

Bernela, M., Kaur, P., Chopra, M., & Thakur, R. (2014). Synthesis, characterization of nisin loaded alginate-chitosan-pluronic composite nanoparticles and evaluation against microbes. *LWT - Food Science and Technology*, 59(2P1), 1093-1099. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2014.05.061>.

Calo, J. R., Crandall, P. G., O'Bryan, C. A. & Ricke, S. C. (2015). Essential oils as antimicrobials in food systems - A review. *In Food Control*, 54, 111-119. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.12.040>

Cao-Hoang L, Chaine A, Grégoire L., & Waché Y. (2010). Potential of nisin-incorporated sodium caseinate films to control *Listeria* in artificially contaminated cheese. *Food Microbiology*, 27(7), 940-944. <https://doi.org/10.1016/J.FM.2010.05.025>

Carter, C. D., Parks, A., Abuladze, T., Li, M., Woolston, J., Magnone, J., Senecal, A., Kropinski, A. M., & Sulakvelidze, A. (2012). Bacteriophage cocktail significantly reduces *Escherichia coli* O157: H7 contamination of lettuce and beef, but does not protect against recontamination. *Bacteriophage*, 2(3), 178-185. <https://doi.org/10.4161/bact.22825>

CDC, Centro para el control y la prevención de enfermedades de los Estados Unidos. (Jul. 16, 2021). <https://www.cdc.gov/foodsafety/es/foodborne-germs-es.html>

Cheigh, C. I., & Pyun, Y. R. (2005). Nisin biosynthesis and its properties. *Biotechnology Letters*, 27, 1641-1648. <https://doi.org/10.1007/s10529-005-2721-x>.

Chili, H. & Holo, H. (2018). Synergistic antimicrobial activity between the broad-spectrum bacteriocin garvicin KS and nisin, farnesol and polymyxin B against gram-positive and gram-negative bacteria. *Current Microbiology*, 75(3), 272-277. <https://doi.org/10.1007/s00284-017-1375-y>

Cintas, L. M., M. P. Casaus, C. Hérranz, I. F. & Hernández P. E. (2001). Review: Bacteriocins of lactic acid bacteria. *Food Science and Technology International*, 7, 281-305. <https://doi.org/10.1106/R8DE-P6HU-CLXP-5RYT>

Cobo Molinos, A., Abriouel, H., López, R. L., Valdivia, E., Omar, N. B. & Gálvez, A. (2008). Combined physico-chemical treatments based on enterocin AS-48 for inactivation of Gram-negative bacteria in soybean sprouts. *Food and Chemical Toxicology*, 46(8), 2912-2921. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.05.035>.

Coffey, B., Mills, S., Coffey, A., McAuliffe, O., & Ross, R.P. (2010). Phage and their lysins as biocontrol agents for food safety applications. *Annual Review of Food Science and Technology*, 1, 449-468. <https://doi.org/10.1146/annurev.food.102308.124046>

Cotter, P. D., Ross, R. P. & Hill, C. (2013). Bacteriocins a viable alternative to antibiotics? *Nature Reviews Microbiology*, 11, 95-105. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2937>.

Chang, R., Lu, H., Li, M., Zhang, S., Xiong, L. & Sun, Q. (2018). Preparation of extra-small nisin nanoparticles for enhanced antibacterial activity after autoclave treatment. *Food Chemistry*, 245, 756-760. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.11.116>

Da Silva Sabo, S., Vitolo, M., González, J. M. D. & Oliveira, R. P. de S. (2014). Overview of *Lactobacillus plantarum* as a promising bacteriocin producer among lactic acid bacteria. *Food Research International*, 64, 527-536. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.07.041>

de Freire Bastos, M. D. C., Varella Coelho, M. L., & da Silva Santos, O. C. (2015). Resistance to bacteriocins produced by gram-positive bacteria. *Microbiology*, 161(4), 683-700. <https://doi.org/10.1099/mic.0.082289-0>

de Freire Bastos, M. do C. & Ceotto, H. (2011). Bacterial antimicrobial peptides and food preservation. CABI Publishing, En *Natural Antimicrobials in Food Safety and Quality* (pp. 62-76). <https://doi.org/10.1079/9781845937690.0062>.

Egan, K., Field, D., Rea, M. C., Ross, R. P., Hill, C., & Cotter, P. D. (2016). Bacteriocins: ¿Novel solutions to age-old spore-related problems? *Frontiers in Microbiology*, 7, 1-21. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00461>

Ehsani, A., Rezaeiyan, A., Hashemi, M., Aminzare, M., Jannat, B., & Afshari, A. (2019). Antibacterial activity and sensory properties of *Heracleum persicum* essential oil, nisin, and *Lactobacillus acidophilus* against *Listeria monocytogenes* in cheese. *Veterinary World*, 12(1): 90-96. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.90-96>

Engelke, G., Z., Gutowski-Eckel, M., Hammelmann, M., & Entian K. D. (1992). Biosynthesis of the lantibiotic nisin: genomic organization and membrane localization of the NisB protein. *Applied and Environmental Microbiology*, 58, 3730-3743. <https://doi.org/10.1128/aem.58.11.3730-3743.1992>

Ennahar, S., Sashihara, T., Sonomoto, K., & Ishizaki, A. (2000). Class IIa bacteriocins: Biosynthesis, structure and activity. *FEMS Microbiology Reviews*, 24(1), 85-106. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2000.tb00534.x>

Espitia, P. J. P., De Fátima Ferreira Soares, N., Teófilo, R. F., Dos Reis Coimbra, J. S., Vitor, D. M., Batista, R. A., Ferreira, S. O., Andradea, N.J., Alves, E. A., Medeiros, E. A. A. (2013). Physical-mechanical and antimicrobial properties of nanocomposite films with pediocin and ZnO nanoparticles. *Carbohydrate Polymers*, 94(1), 199–208. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.01.003>

European Commission. (Ene. 30, 2022). Nanomaterials. [https://ec.europa.eu/environment/chemicals/nanotech/faq/definition\\_en.htm](https://ec.europa.eu/environment/chemicals/nanotech/faq/definition_en.htm), a

Favaro, L., Barretto Penna, A. L. & Todorov, S. D. (2015). Bacteriocinogenic LAB from cheeses - Application in biopreservation? *Trends in Food Science & Technology*, 41, 37-48. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2014.09.001>

Fischetti V. A. (2010). Bacteriophage endolysins: a novel anti-infective to control Gram-positive pathogens. *International Journal of Medical Microbiology*, 300(6), 357-362. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2010.04.002>

Field, D., Cotter, P. D., Ross, R. P. & Hill, C. (2015). Bioengineering of the model lantibiotic nisin. *Bioengineered*, 6(4), 187-192. <https://doi.org/10.1080/21655979.2015.1049781>

Friedman, M., Henika, PR., & Mandrell, R. E. (2002). Bactericidal activities of plant essential oils and some of their isolated constituents against *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, and *Salmonella enterica*. *Journal Food Protection*, 65(10), 1545-60. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-65.10.1545>

Gálvez A., López R.L., Pulido R.P., Grande Burgos M.J. (2014). Natural Antimicrobials for Food Biopreservation. Springer-Verlag, En: Food Biopreservation. SpringerBriefs in Food, Health, and Nutrition. (pp. 3-14). Springer, New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2029-7\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2029-7_2)

Gálvez, A., Maqueda, M., Martínez-Bueno, M., Valdivia, E. (1989a). Acción bactericida y bacteriolítica del antibiótico peptídico AS-48 contra bacterias Gram positivas, Gram negativas y otros organismos. *Research in Microbiology*, 140 (1), 57–68. [https://doi.org/10.1016/0923-2508\(89\)90060-0](https://doi.org/10.1016/0923-2508(89)90060-0)

Gálvez, A.; Valdivia, E.; Martínez, M.; Maqueda, M. (1989b). Bactericidal action of peptide antibiotic AS-48 against *Escherichia coli* K-12. *Canadian Journal of Microbiology*, 35, 318-321. <https://doi.org/10.1139/m89-048>

Gänzle, M. G. (2004). Reutericyclin: biological activity, mode of action, and potential applications. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 64(3), 326-332. <https://doi.org/10.1007/s00253-003-1536-8>

Gänzle, M. G. & Vogel, R. F. (2003). Studies on the mode of action of reutericyclin. *Applied and Environmental Microbiology*, 69(2), 1305-1307. <https://doi.org/10.1128/AEM.69.2.1305-1307.2003>

Gänzle, M. G., Höltzel, A., Walter, J., Jung, G. & Hammes, W. P. (2000). Characterization of reutericyclin produced by *Lactobacillus reuteri* LTH2584. *Applied and Environmental Microbiology*, 66(10), 4325-4333. <https://doi.org/10.1128/AEM.66.10.4325-4333.2000>

Gómez-López, V. M., Ragaert, P., Debevere, J. & Devlieghere, F. (2007). Pulsed light for food decontamination: a review. *Trends in Food Science and Technology*, 18(9), 464-473. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2007.03.010>

González, L., Sandoval, H., Sacristán, N., Castro, J. M., Fresno, J. M. & Tornadijo, M. E. (2007). Identification of lactic acid bacteria isolated from Genestoso cheese throughout ripening and study of their antimicrobial activity. *Food Control*, 18(6), 716-722. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2006.03.008>

Grande Burgos, M., Pulido, R., del Carmen López Aguayo, M., Gálvez, A. & Lucas, R. (2014). The cyclic antibacterial peptide enterocin as-48: isolation, mode of action, and possible food applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(12), 22706-22727. <https://doi.org/10.3390/ijms151222706>

Gratia, A. (1925). Sur un remarquable exemple d'antagonisme entre deux souches de colibacille. *Société de Biologie*, 93, 1040-1041.

Heinrich, V., Zunabovic, M., Bergmair, J., Kneifel, W. & Jäger, H. (2015). Post-packaging application of pulsed light for microbial decontamination of solid foods: A review. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 30, 145-156. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2015.06.005>

Heng N.C.K., Wescombe P.A., Burton J.P., Jack R.W. & Tagg J.R. (2007) The Diversity of Bacteriocins in Gram-Positive Bacteria. In: Riley M.A., Chavan M.A. (eds) Bacteriocins. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-36604-1\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-540-36604-1_4)

Herrera Barros, A.P., Acevedo Morantes, M.T., Castro Hoyos, M.I. & Marrugo Ospino, L.J. (2016). Preparación de nanopartículas de quitosano modificadas con alginato de sodio con potencial para la liberación controlada de medicamentos. *Revista EIA*, 12(E3), 75-83. <https://doi.org/10.24050/reia.v12i2.965>

Castellanos-Rozo, J., Galvis-López, J. A., Pérez Pulido, R., Grande, M. J., Lucas, R. y Gálvez, A. (2022). <https://doi.org/10.21789/22561498.1841>

Ibarra-Sánchez, L. A., El-Haddad, N., Mahmoud, D., Miller, M. J. & Karam, L. (2020). Invited review: Advances in nisin use for preservation of dairy products. *Journal of Dairy Science*. 103(3), 2041-2052. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17498>.

INS, Instituto Nacional de Salud de Colombia (Feb. 2, 2021). Informe de evento enfermedades transmitidas por alimentos, Colombia, 2017. <https://www.ins.gov.co/buscador-even-tos/Informesdeevento/ENFERMEDADES%20TRANSMITIDAS%20POR%20ALIMENTOS%20PE%20XII%202021.pdf>, accesado el 4 de febrero del 2022

Jorquera, D., Navarro, C., Rojas, V., Turra, G., Robeson, J. & Borie, C. (2015). The use of a bacteriophage cocktail as a biocontrol measure to reduce *Salmonella enterica* serovar *enteritidis* contamination in ground meat and goat cheese. *Biocontrol Science and Technology*, 25(8), 970-974. <https://doi.org/10.1080/09583157.2015.1018815>

Kantono, K., Hamid, N., Oey, I., Wang, S., Xu, Y., Ma, Q., Faridnia, F. & Farouk, M. (2019). Physicochemical and sensory properties of beef muscles after pulsed electric field processing. *Food research international*, 121, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.03.020>

Kaur, G., Singh, T. P. & Malik, R. K. (2013). Antibacterial efficacy of Nisin, Pediocin 34 and Enterocin FH99 against *Listeria monocytogenes* and cross resistance of its bacteriocin resistant variants to common food preservatives. *Brazilian Journal of Microbiology*, 44(1), 63–71. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822013005000025>

Kavas, G., Kavas, N. & Saygili, D. (2015). The effects of thyme and clove essential oil fortified edible films on the physical, chemical and microbiological characteristics of kashar cheese, *Journal of Food Quality*, 38, 405-412. <https://doi.org/10.1111/jfq.12157>

Kazi, M. & Annapure, U. S. (2016). Bacteriophage biocontrol of foodborne pathogens. *Journal of Food Science and Technology*, 53, 1355-1362 <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1996-8>

Khorshidian, N., Yousefi, M., Khanniri, E. & Mortazavian, A. M. (2017). Potential application of essential oils as antimicrobial preservatives in cheese. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 45, 62-72 <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2017.09.020>

Komora, N., Maciel, C., Pinto, C. A., Ferreira, V., Brandão, T. R. S., Saraiva, J. M. A., Castro, S. M. & Teixeira, P. (2020). Non-thermal approach to *Listeria monocytogenes* inactivation in milk: The combined effect of high pressure, pediocin PA-1 and bacteriophage P100. *Food Microbiology*, 86, 103315. <https://doi.org/10.1016/J.FM.2019.103315>

Langa, S., Martín-Cabrejas, I., Montiel, R., Landete, J. M., Medina, M. & Arqués, J. L. (2014). Short communication: Combined antimicrobial activity of reuterin and diacetyl against foodborne pathogens. *Journal of Dairy Science*, 97(10), 6116-21. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8306>

Leverentz, B., Conway, WS, Camp, MJ, Janisiewicz, WJ, Abuladze, T., Yang, M., Saftner, R. & Sulakvelidze, A. (2003). Biocontrol of *Listeria monocytogenes* on fresh-cut produce by treatment with lytic bacteriophages and a bacteriocin. *Applied and Environmental Microbiology*, 69(8), 4519–4526. <https://doi.org/10.1128/AEM.69.8.4519-4526.2003>

Lin, D. M., Koskella, B., & Lin, H. C. (2017). Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, *8*(3), 162. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i3.162>

Lin, X. B., Lohans, C. T., Duar, R., Zheng, J., Vederas, J. C., Walter, J. & Gänzle, M. (2015). Genetic determinants of reutericyclin biosynthesis in *Lactobacillus reuteri*. *Applied and Environmental Microbiology*, *81*(6), 2032-2041. <https://doi.org/10.1128/AEM.03691-14>

Lopes, N. A., Barreto Pinilla, C. M. & Brandelli, A. (2019). Antimicrobial activity of lysozyme-nisin co-encapsulated in liposomes coated with polysaccharides. *Food Hydrocolloids*, *93*, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.02.009>

López-Pedemonte, T. J., Roig-Sagués, A. X., Trujillo, A. J., Capellas, M. & Guamis, B. (2003). Inactivation of spores of *Bacillus cereus* in cheese by high hydrostatic pressure with the addition of nisin or lysozyme. *Journal of Dairy Science*, *86*(10), 3075-3081. [https://doi.org/10.3168/JDS.S0022-0302\(03\)73907-1](https://doi.org/10.3168/JDS.S0022-0302(03)73907-1)

Macwana, S. & Muriana, P. M. (2012). Spontaneous bacteriocin resistance in *Listeria monocytogenes* as a susceptibility screen for identifying different mechanisms of resistance and modes of action by bacteriocins of lactic acid bacteria. *Journal of Microbiological Methods*, *88*(1), 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2011.09.009>

Martínez, B., García, P. & Rodríguez, A. (2019). Swapping the roles of bacteriocins and bacteriophages in food biotechnology. *Current Opinion in Biotechnology*, *56*, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2018.07.007>

Martínez-Bueno, M., Valdivia, E., Gálvez, A., Coyette, J. & Maqueda, M. (1998). Analysis of the gene cluster involved in production and immunity of the peptide antibiotic AS-48 in *Enterococcus faecalis*. *Molecular microbiology*, *27*, 347–358. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.00682.x>

Mirhosseini, M. & Afzali, M. (2016). Investigation into the antibacterial behavior of suspensions of magnesium oxide nanoparticles in combination with nisin and heat against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* in milk. *Food Control*, *68*, 208-215. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.03.048>.

Montiel, R., Martín-Cabrejas, I. & Medina, M. (2015). Reuterin, lactoperoxidase, lactoferrin and high hydrostatic pressure on the inactivation of food-borne pathogens in cooked ham. *Food Control*, *51*, 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.11.010>

Moosavy, M. H., Basti, A. A., Misaghi, A., Salehi, T. Z., Abbasifar, R., Mousavi, H. A. E., Alipour, M., Razavi, N. E., Gandomi, H. & Noori, N. (2008). Effect of *Zataria multiflora* Boiss. essential oil and nisin on *Salmonella typhimurium* and *Staphylococcus aureus* in a food model system and on the bacterial cell membranes. *Food Research International*, *41*(10), 1050-1057. <https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2008.07.018>

Muñoz, A., Ananou, S., Gálvez, A., Martínez-Bueno, M., Rodríguez, A., Maqueda, M. & Valdivia, E. (2007). Inhibition of *Staphylococcus aureus* in dairy products by enterocin AS-48 produced in situ and ex situ: Bactericidal synergism with heat. *International Dairy Journal*, *17*(7), 760-769. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2006.09.006>

Muñoz, A., Maqueda, M., Gálvez, A., Martínez-Bueno, M., Rodríguez, A. & Valdivia, E. (2004). Control of psychrotrophic enterotoxigenic *B. cereus* in manchego type cheese by an enterococcal strain producing enterocin AS-48. *Journal of Food Protection*, 67(7), 1517-1521. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-67.7.1517>

Naskar, A. & Kim, K-s (2021). Potential novel food-related and biomedical applications of nanomaterials combined with bacteriocins. *Pharmaceutics*, 13 (1), 86. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010086>

Nieto-Lozano, J. C., Reguera-Useros, J. I., Peláez-Martínez, M. del C., Sacristán-Pérez-Minayo, G., Gutiérrez-Fernández, Á. J. & la Torre, A. H. de. (2010). The effect of the pediocin PA-1 produced by *Pediococcus acidilactici* against *Listeria monocytogenes* and *Clostridium perfringens* in Spanish dry-fermented sausages and frankfurters. *Food Control*, 21(5), 679–685. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2009.10.007>

O'Flynn, G., Ross, R.P., Fitzgerald, G.F. & Coffey, A. (2004). Evaluation of a cocktail of three bacteriophages for biocontrol of *Escherichia coli* O157: H7. *Applied and Environmental Microbiology*, 70(6), 3417-3424. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.6.3417-3424.2004>

O'Sullivan, L., Ross R. P. & Hill, C. (2002). Potential of bacteriocin-producing lactic acid bacteria for improvements in food safety and quality. *Biochimie*, 84, 593-604. [https://doi.org/10.1016/S0300-9084\(02\)01457-8](https://doi.org/10.1016/S0300-9084(02)01457-8)

Pagán, R., Mañas, P., Alvarez, I. & Condón, S. (1999). Resistance of *Listeria monocytogenes* to ultrasonic waves under pressure at sublethal (Manosonication) and lethal (Manothermosonication) temperatures. *Food Microbiology*, 16, 139-148. <https://doi.org/10.1006/fmic.1998.0231>

OPS, Organización Panamericana de la Salud (feb. 2, 2022). Enfermedades transmitidas por alimentos. <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-transmitidas-por-alimentos>

Parsaeimehr, M., Basti, A.A., Radmehr, B., Misaghi, A., Abbasifar, A., Karim, G., Rokni N., Motlagh, M.S., Gandomi, H., Noori, N. & Khanjari, A. (2010). Effect of *Zataria multiflora* Boiss essential oil, nisin, and their combination on the production of enterotoxin C and  $\alpha$ -hemolysin by *Staphylococcus aureus*. *Foodborne Pathogens and Disease*, 7, 299-305. <https://doi.org/10.1089/fpd.2009.0416>

Pérez-Pulido, R., Grande Burgos, M. J., Gálvez, A. & Lucas López, R. (2016). Application of bacteriophages in post-harvest control of human pathogenic and food spoiling bacteria. *Critical reviews in biotechnology*, 36(5), 851-861. <https://doi.org/10.3109/07388551.2015.1049935>

Pérez-Pulido, R., Toledo, J., Grande, M. J., Gálvez, A. & Lucas, R. (2015). Analysis of the effect of high hydrostatic pressure treatment and enterocin AS-48 addition on the bacterial communities of cherimoya pulp. *International Journal of Food Microbiology*, 196, 62-69. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2014.11.033>

Pimentel-Filho, N. de J., Mantovani, H. C., de Carvalho, A. F., Dias, R. S. & Vanetti, M. C. D. (2014). Efficacy of bovicin HC5 and nisin combination against *Listeria monocytogenes* and *Staphylococcus aureus* in fresh cheese. *International Journal of Food Science and Technology*, 49(2), 416-422. <https://doi.org/10.1111/ijfs.12316>

Preciado, G. M., Michel, M. M., Villarreal-Morales, S. L., Flores-Gallegos, A. C., Aguirre-Joya, J., Morlett-Chávez, J., Aguilar C. N., Rodríguez-Herrera, R. (2016). Bacteriocins and Its use for multidrug-resistant Bacteria. En Academic Press. Antibiotic resistance: mechanisms and New antimicrobial Approaches. (pp. 329-349). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803642-6.00016-2>

Raghunath, A. & Perumal, E. (2017). Metal oxide nanoparticles as antimicrobial agents: a promise for the future. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 49(2), 137-152. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.11.011>.

Rehaïem, A., Martínez, B., Manai, M., & Rodríguez, A. (2010). Production of enterocin A by *Enterococcus faecium* MMRA isolated from “Rayeb”, a traditional Tunisian dairy beverage. *Journal of Applied Microbiology*, 108(5), 1685-1693. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2009.04565.x>

Rodríguez-Rubio, L., Martínez, B., Donovan, D. M., Rodríguez, A. & García, P. (2013). Bacteriophage virion-associated peptidoglycan hydrolases: Potential new enzybiotics. *Critical Reviews in Microbiology*, 39(4), 427-434. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2012.723675>

Rodríguez, E., Calzada, J., Arqués, J. L., Rodríguez, J. M., Nuñez, M. & Medina, M. (2005). Antimicrobial activity of pediocin-producing *Lactococcus lactis* on *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* O157:H7 in cheese. *International Dairy Journal*, 15(1), 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2004.05.004>.

Rodriguez, E., Arques, J. L., Nuñez, M., Gaya, P., & Medina, M. (2005). Combined effect of high-pressure treatments and bacteriocin-producing lactic acid bacteria on inactivation of *Escherichia coli* O157:H7 in raw-milk cheese. *Applied and Environmental Microbiology*, 71(7), 3399-3404. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.7.3399-3404.2005>

Rodríguez, J. M., Martínez, M. I. & Kok, J. (2002). Pediocin PA-1, a wide-spectrum bacteriocin from lactic acid bacteria. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 42(2), 91-121. <https://doi.org/10.1080/10408690290825475>.

Salgado, P. R., Di Giorgio, L., Musso, Y. S. & Mauri, A. N. (2019). Bioactive Packaging: combining nanotechnologies with packaging for improved food functionality. En *Micro and nano technologies, nanomaterials for food applications* (pp. 233–270). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814130-4.00009-9>

Sánchez-Hidalgo, M., Montalbán-López, M., Cebrián, R., Valdivia, E., Martínez-Bueno, M. & Maqueda, M. (2011). AS-48 bacteriocin: Close to perfection. *In Cellular and Molecular Life Sciences*. 68, 2845-2857. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0724-4>

Santos, J. C. P., Sousa, R. C. S., Otoni, C. G., Moraes, A. R. F., Souza, V. G. L., Medeiros, E. A. A., Espitia, J.P., Pires, A.C., Coimbra, J.S. & Soares, N. F. F. (2018). Nisin and other antimicrobial peptides: Production, mechanisms of action, and application in active food packaging. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 48, 174-194. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2018.06.00>

Schirru, S., Todorov, S. D., Favaro, L., Mangia, N. P., Basaglia, M., Casella, S. & Deiana, P. (2012). Sardinian goat's milk as source of bacteriocinogenic potential protective cultures. *Food Control*, 25(1), 309–320. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2011.10.060>.

Seifu, E., Buys, E. M. & Donkin, E. F. (2005). Significance of the lactoperoxidase system in the dairy industry and its potential applications: A review. *Trends in Food Science and Technology*, 16(4), 37-154. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2004.11.002>

Silva, F. V. M. & Gibbs, P. A. (2012). Thermal pasteurization requirements for the inactivation of Salmonella in foods. *Food Research International*, 45(2), 695-699. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.06.018>

Son, H.M., Duc, H.M., Masuda, Y., Honjoh, K.I. & Miyamoto, T. (2018). Application of bacteriophages in simultaneously controlling *Escherichia coli* O157:H7 and extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 102(23), 10259-10271. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9399-1>

Tabla, R., Martínez, B., Rebollo, J.E., González, J., Ramírez, M.R., Roa, I., Rodríguez, A. & García, P. (2012). Bacteriophage performance against *Staphylococcus aureus* in milk is improved by high hydrostatic pressure treatments. *International Journal Food Microbiology*, 156(3), 209-213. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2012.03.023>

Tauxe, R. V. (2001). Food safety and irradiation: Protecting the public from foodborne infections. *Emerging Infectious Diseases*, 7, 516-521. <https://doi.org/10.3201/eid0707.017706>.

Téllez-Luis, S. J., Ramírez, J. A., Pérez-Lamela, C., Vázquez, M. & Simal-Gándara, J. (2001). Aplicación de la alta presión hidrostática en la conservación de los alimentos. *Ciencia y Tecnología Alimentaria*, 3(2), 66-80. <https://doi.org/10.1080/11358120109487649>

Todorov, S. D. (2019). What Bacteriocinogenic Lactic Acid Bacteria Do in the Milk? En: Academic Press, Raw Milk: Balance Between Hazards and Benefits. (pp. 149–174). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-810530-6.00008-0>.

Tulini, F. L., Gomes, B. C. & De Martinis, E. C. P., (2011). Partial purification and characterization of a bacteriocin produced by *Enterococcus faecium* 130 isolated from mozzarella cheese. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, 31(1), 155-159. <https://doi.org/10.1590/S0101-20612011000100022>

Van Tassell, M. L., Ibarra-Sánchez, L. A., Hoepker, G. P. & Miller, M. J. (2017). Hot topic: Antilisterial activity by endolysin PlyP100 in fresh cheese, *Journal of Dairy Science*, 100(4), 2482-2487. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11990>.

WHO. World Health Organization (Ene. 30, 2022). WHO's first ever global estimates of foodborne diseases find children under 5 account for almost one third of deaths. <https://www.who.int/es/news-room/detail/03-12-2015-who-s-first-ever-global-estimates-of-foodborne-diseases-find-children-under-5-account-for-almost-one-third-of-deaths>

Wirawan, R. E., Klesse, N. A., Jack, R. W. & Tagg, J. R. (2006). Molecular and genetic characterization of a novel nisin variant produced by *Streptococcus uberis*. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(2), 1148-1156. <https://doi.org/10.1128/AEM.72.2.1148-1156.2006>

Yildirim, Z., Bilgin, H., Isleroglu, H., Tokatli, K., Sahingil, D. & Yildirim, M. (2014). Enterocin HZ produced by a wild *Enterococcus faecium* strain isolated from a traditional, starter-free pickled cheese. *The Journal of dairy research*, 81(2), 164-72.

Zacharof, M. P., Coss, G. M., Mandale, S. J. & Lovitt, R. W. (2013). Separation of lactobacilli bacteriocins from fermented broths using membranes. *Process Biochemistry*, 48(8), 1252-1261. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2013.05.017>.

Zhao, X., Shi, C., Meng, R., Liu, Z., Huang, Y., Zhao, Z. & Guo N. (2016). Effect of nisin and perilla oil combination against *Listeria monocytogenes* and *Staphylococcus aureus* in milk. *Journal of Food Science and Technology*, 53(6), 2644-2653. <https://doi.org/10.1007/S13197-016-2236-6>

Zohri, M., Alavidjeh, M. S., Haririan, I., Ardestani, M. S., Ebrahimi, S. E. S., Sani, H. T. & Sadjadi, S. K. (2010). A comparative study between the antibacterial effect of nisin and nisin-loaded chitosan/alginate nanoparticles on the growth of *Staphylococcus aureus* in raw and pasteurized milk samples. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2(4), 258–266. <https://doi.org/10.1007/s12602-010-9047-2>

Zhou, H., Fang, J., Tian, Y. & Lu, X. Y. (2014). Mechanisms of nisin resistance in Gram-positive bacteria. *Annals of Microbiology*, 64, 413-420. <https://doi.org/10.1007/s13213-013-0679-9>.