

Conference Paper

## Bacteriophage Growth Promoters in Poultry

## Bacteriófagos como Sustituto de Promotores de Crecimiento Tipo Antibiótico en Avicultura

C. Honorio Javes and Y. Vallenas Sánchez

Dpto. de Alimentación animal Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Peru

*I International Seminar of  
Livestock and Agroindustrial  
Production ESPOCH 2020*

Corresponding Author:

Y. Vallenas Sánchez

yvallenass1@upao.edu.pe

Published: 2 September 2021

Production and Hosting by  
Knowledge E

© C. Honorio Javes and Y. Vallenas Sánchez. This article is distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use and redistribution provided that the original author and source are credited.

### Abstract

In recent years, there has been an increase in bacterial resistance to antimicrobials found in both animals and humans, and in some countries, the use of antibiotics as growth promoters has been prohibited. Therefore, this article reviewed bacteriophages (viruses that infect bacteria) as a substitute for antibiotic-type growth promoters, since they can help control the main bacterial pathogens such as *Salmonella* and *E. coli* that affect birds, improve production parameters in broilers and laying hens, and are more efficient than antibiotic-type growth promoters.

**Keywords:** bacteriophages, promoter's growth, antibiotics, poultry.

### Resumen

En los últimos años, la resistencia bacteriana a los antimicrobianos encontrada tanto en animales como en humanos y la prohibición del uso de antibióticos como promotores de crecimiento en algunos países son las nuevas variables a tener en cuenta. Por lo tanto, este artículo revisa los bacteriófagos (virus que infectan bacterias) como sustituto de promotores de crecimiento tipo antibiótico, ya que pueden ayudar a controlar los principales patógenos bacterianos como *Salmonella* y *E. coli* que afectan a las aves, mejoran los parámetros productivos en broilers y gallinas de postura y son más eficientes que los promotores de crecimiento tipo antibiótico.

**Palabras Clave:** bacteriófagos, promotores de crecimiento, antibióticos, avicultura.

## 1. Introducción

Las bacterias más importantes que aquejan a la producción avícola son *Salmonella pullorum*, *Salmonella gallinarum* y *Escherichia coli* ya que producen mortalidad y cuantiosas pérdidas económicas en avicultura. Además, *S. pullorum* produce la enfermedad llamada pullorosis que afecta a las aves menores de 21 días de edad [1], la cual se transmite horizontal y verticalmente [2]. De igual forma, *S. gallinarum* produce la enfermedad llamada tifosis aviar y afecta a aves de cualquier edad y se transmite por vía oral y respiratoria [1, 3]. Asimismo, *E. coli* produce la enfermedad llamada colibacilosis que afecta a las aves de cualquier edad y se transmite horizontalmente [4].

Por tal motivo, los antibióticos son usados para tratar y prevenir estas infecciones en animales. Sin embargo, en los últimos años ha aumentado el interés en los bacteriófagos

 OPEN ACCESS



o fagos, puesto que la resistencia bacteriana a los antimicrobianos encontrada tanto en animales como en humanos, la importancia de las aguas residuales de los centros de producción en la transferencia de dichos genes de resistencia [5–11] y la prohibición del uso de antibióticos como promotores de crecimiento en algunos países [12] son las nuevas variables a tener en cuenta.

En el presente trabajo se revisan los bacteriófagos como promotores de crecimiento y alternativa de tratamiento de enfermedades bacterianas en la industria avícola. Además, se revisan sus repercusiones sobre parámetros productivos y comparaciones con los promotores de crecimiento tipo antibiótico.

## 2. Resultados y Discusión

### 2.1. Bacteriófagos

Los bacteriófagos o fagos son los depredadores naturales de las bacterias, estos virus actúan como parásitos intracelulares de las mismas y tienen alta especificidad, por lo cual no afectan a los microorganismos benéficos [13]. Además, estos virus se encuentran en grandes cantidades en la naturaleza [14].

Los fagos tienen distintos ciclos de infección dentro del hospedero bacteriano: infección lítica, lisogénica, pseudo-lisogénica y crónica [15]. Según el ciclo de infección se pueden clasificar en fagos virulentos o líticos y fagos lisogénicos o templados. Los fagos líticos no permiten la multiplicación bacteriana, no obstante, los templados sí la permiten cuando la población de estas es baja. De hecho, los fagos templados juegan un papel importante al transmitir genes de resistencia antimicrobiana [16, 17]. Los estudios actuales de la fago-terapia se orientan al uso de fagos líticos, pertenecientes a los *Caudovirales* que comprenden a las familias *Myoviridae*, *Siphoviridae* y *Podoviridae* [18].

La infección de los fagos líticos inicia con el reconocimiento de receptores específicos en la membrana bacteriana y la consecuente adsorción del virus, luego, el fago introduce su material genético (ADN o ARN) en la bacteria y posteriormente se replica dentro de ella. Finalmente, liberan holinas y endolisinas para formar poros en la membrana, causando despolarización que produce lisis bacteriana y con ello liberación de nuevos fagos [19].

### 2.2. Bacteriófagos usados contra bacterias que atacan a las aves

Los fagos fueron obtenidos tanto de aguas residuales, heces y tejidos (Tabla 1), los cuales fueron desafiados con algunas de las principales bacterias patógenas que aquejan a la avicultura como las causantes de colibacilosis, tifosis y pullorosis aviar demostrando ser eficaces en reducir la mortalidad de las aves y la población de las bacterias patógenas; la mayor dosis empleada fue de  $6,8 \times 10^{10}$  UFP/animal y se suministraron en medio sólido y líquido (Tabla 1).



La vía oral es la más práctica en crianza comercial, ya que permite realizar tratamientos en grandes cantidades de aves con menos tiempo y recursos, mediante el agua o alimento (Tabla 1). Se ha demostrado que los fagos agregados tanto en el agua como en el alimento llegan a los distintos órganos internos afectados por las bacterias objetivo [20, 21]. Además, según los estudios realizados, los efectos de la fago-terapia depende de la concentración y cantidad de dosis y la duración del tratamiento. La terapia con fagos mostró reducción de mortalidad en aves desafiadas con dosis letales de bacterias patógenas (Tabla 1).

### 2.3. Fagos protegidos

Según los trabajos realizados, el pH = 7 es el óptimo para estos virus, observándose reducción de títulos de fagos a medida que disminuye el pH y no resisten a medios muy

ácidos con pH < 3. Teniendo en cuenta que el pH gástrico de los pollos es aproximadamente 2,8 [25], es natural que muchos se pierdan en ese tramo del tracto digestivo y es necesario protegerlos [22, 23, 25]. Además, se observó disminución de títulos de fagos a temperatura de 70°C durante 40 min o más y que no resisten temperaturas mayores o iguales a 80°C [23], por lo que el proceso de peletizado o extrusión puede disminuir los títulos de fagos y es necesario protegerlos [23, 25]. Se probó la encapsulación para proteger los fagos evidenciando mejores resultados en la lisis de bacterias patógenas, esto debido a una menor pérdida de títulos de fagos al transitar por el sistema gastrointestinal que tiene cambios de pH y temperatura; observándose mejores resultados al disminuir las bacterias patógenas (Tabla 2) y de igual modo, se observó mejores resultados en cocteles que en fagos individuales (Tabla 2), aunque dichos estudios evaluaron a nivel de género y no de especie bacteriana. Por lo tanto, las estrategias para disminuir la pérdida de títulos de fagos de los cocteles mixtos de fagos líticos pueden ser: usar mayor dosis, seleccionar fagos resistentes o protegerlos.

### 2.4. Fago-resistencia

Dado que las bacterias y bacteriófagos co-evolucionaron desde la existencia de ambos, es lógico pensar que las presas (bacterias) han desarrollado estrategias para eludir a sus depredadores (fagos) y estos han desarrollado formas de superar dichas estrategias. De hecho, existen reportes sobre la fago-resistencia bacteriana [25–29] y se han estudiado los diversos mecanismos como: Pérdida de fago-receptores, modificación de fago-receptores, sistema CRISPR-Cas y producción de matriz de polisacáridos [30].

La modificación y pérdida de fago receptores sirven para evitar la adhesión del fago a la superficie bacteria, pero esto reduce la multiplicación bacteriana y los fagos pueden cambiar sus fibras de cola para encontrar los receptores recién alterados [31]. En cuanto a la producción de polisacáridos, estos evitan la adhesión de los fagos, sin embargo, los fagos pueden producir despolimerasas para degradarlos [32]. Finalmente, el sistema CRISPR-Cas forma parte del sistema inmune adaptativo de las bacterias y lo utilizan para



**Table 1**

Efecto de la inclusión de fagos en aves desafiadas con bacterias patógenas.

Desafío bacteria	Dosis de	Fago Procedencia	Familia de fago	Dosis fago	del fago	Vía de	Número dosis	Duración del tratamiento	Animal	Resultado	Referencias
<i>Salmonella gallinarum</i>	1x10 <sup>8</sup> UFC/ animal	ST4 L13 SG3	<i>Siphoviridae</i>	1x10 <sup>8</sup> UFP/kg	Aguas residuales	Alimento	28	Desde día 7 antes del desafío hasta día 21 post desafío.	Pollos de 42 días	Reducción de mortalidad de 40% a 25%.	[20]
<i>Escherichia coli</i> O1:k1:H7	2x10 <sup>8</sup> UFC/ animal	KAZ14	<i>Myoviridae</i>	2x10 <sup>6</sup> UFP/animal	-	Oral 1	1	Día de desafío.	Pollos de un día	Reducción de mortalidad de 58,33% a 16,7%.	[22]
<i>Salmonella pullorum</i>	5x10 <sup>7</sup> UFC/ animal	YSP2	<i>Siphoviridae</i>	8x10 <sup>8</sup> UFP/animal	Aguas residuales	Oral 1	1	Día de desafío.	Pollos de un día	Reducción de mortalidad 80 a 50%.	[23]
<i>Salmonella</i> Enteritidis PT4 BRM 13425.	6x10 <sup>6</sup> UFC/animal	CNPSA 1 CNPSA 3 CNP	<i>Ackermannviridae</i>	2,9x10 <sup>10</sup> UFP/animal/ día 6,8x10 <sup>10</sup> UFP/animal/ día	Heces	Agua	5 5	Desde día 5 hasta día 10 post desafío. Desde día 31 hasta día 35 post desafío.	Pollos de un día	Reducción de <i>Salmonella</i> Enterica en contenido cecal.	[24]

<sup>1</sup>Suspensión en buffer SM.



**Table 2**

Efecto de fagos protegidos sobre la población de bacterias patógenas como desafío (UFC/g).

Desafío	Dosis de bacteria	Fago	Familia de fago	Dosis de fago	C	NP	P	DPI	Tratamiento	Protección	Autor
<i>Escherichia coli</i> O1:H7	2x10 <sup>8</sup> UFC/Animal	KAZ14	Myoviridae	2x10 <sup>6</sup> UFP/animal	2,31x10 <sup>8</sup> ± 0,01 <sup>a</sup>	1,95x10 <sup>4</sup> ± 0,03 <sup>b</sup>	1,09x10 <sup>2</sup> ± 0,10 <sup>b,c</sup>	21 días	Día del desafío	Encapsulamiento con nanopartículas de quitosano.	[22]
<i>S. Typhimurium</i>	1x10 <sup>7</sup> UFC/Animal	UAB_Phi20 UAB_Phi78 UAB_Ph87	Podoviridae	1x10 <sup>10</sup> UFP/animal	2,51x10 <sup>6</sup> ± 10	5,01x10 <sup>5</sup> ± 7,9x10	3,16x10 <sup>2</sup> ± 6,3x10 <sup>2,b,c</sup>	10 días	1 día antes y 8 días post desafío	Encapsulamiento con liposomas.	[25]

C: control; NP: no protegido; P: protegido, DPI: días post infección. a–c Valores representan el promedio ± SEM. Valores en una fila con diferente letra tienen diferencia significativa.



degradar el material genético del fago, no obstante, algunos fagos pueden proteger su material genético con una cubierta proteica [33]. Por otro lado, para combatir la fago-resistencia contamos con cocteles de fagos y quorum quenching [27, 34, 35].

## 2.5. Empleo de cóctel de fagos en aves

La mejor manera para emplear fagos en producción avícola comercial es mediante cocteles [36–43], ya que es difícil determinar todas las cepas bacterianas presentes en un centro de producción avícola y la presencia de bacterias fago-resistentes. Se han estudiado fagos individuales, cocteles simples y mixtos. La diferencia entre fagos individuales y cocteles es la cantidad de fagos contra un mismo género bacteriano, donde a partir de dos fagos se considera como coctel, sin importar a que familia de fago pertenecen [27]. La diferencia entre cocteles simples y cocteles mixtos radica en la variedad de fagos contra géneros bacterianos, donde se considera como coctel mixto a partir de dos géneros bacterianos [38, 44]. Si bien es cierto que los fagos tienen un espectro limitado, los cocteles mixtos son una estrategia para ampliar dicho espectro.

Los estudios realizados iniciaron con dosis bajas y fueron aumentando gradualmente, incluso, incrementaron los géneros y cepas bacterianas objetivo, formando cocteles y demostrando resultados superiores a los fagos individuales. Además, los estudios parecen indicar que los cocteles mixtos son más eficientes que los cocteles simples al controlar la población de bacterias potencialmente patógenas que forman parte de la microbiota intestinal, aunque tengan menor dosis de fagos (Tabla 3).

Sin embargo, aún faltan más estudios que evalúen el recuento bacteriano post tratamiento de la cepa bacteria objetivo, ya que la mayoría de trabajos evalúan solamente los géneros bacterianos, asimismo, evaluar los efectos sobre microbiota intestinal y en menor medida la excreción, que se ha estudiado para controlar la transmisión horizontal. Del mismo modo, los fagos han demostrado sinergismo al emplearse junto a los probióticos y ser más efectivos que estos al reducir las bacterias patógenas [13, 38, 40]. Por tal motivo, se debería comparar con otras alternativas como prebióticos, aceites esenciales y ácidos orgánicos como se realizaron en otras especies animales [13, 40]. Adicionalmente, se debería realizar estudios sobre el efecto de cocteles mixtos de fagos sobre el tamaño de vellosidades intestinales y profundidad de criptas en diferentes tramos intestinales.

## 2.6. Efecto de los fagos sobre los parámetros productivos

Los cocteles de fagos han mostrado efectos positivos sobre los parámetros productivos en pollos de engorde y gallinas de postura comercial. Según los estudios realizados, los cocteles mixtos tienen mejores resultados sobre la conversión alimenticia que los cocteles simples, existiendo diferencia estadística, aunque la dosis de cocteles simples sea mayor. Aunque, en algunos trabajos no se evidenció diferencia estadística en la conversión alimenticia al final del experimento, sí se logró evidenciar diferencia estadística en las primeras semanas de tratamiento [36].



**Table 3**

Efectos bacteriófagos sobre microbiota ( $\log_{10}$  UFC/g) de aves.

	C1	B1	SEM2	Dosis de fago	Vía	Tiempo de estudio	Fago	Bacteria hospedera	Animal	Referencias
Heces										
<i>Lactobacillus</i> spp.	6,38b	6,72a	0,11	5x10 <sup>7</sup> UFP/kg	Alimento	32 días	Anti-Salmonella	<i>S. gallinarum</i>	Broilers Arbor Acres	[36]
<i>E. coli</i>	6,75a	6,28b	0,13					<i>S. Typhimurium</i>		
<i>Salmonella</i> spp.	3,24a	2,64b	0,16					<i>S. Enteritidis</i>		
Ciego										
<i>Lactobacillus</i> spp.	6,25	6,27	0,09	2x10 <sup>9</sup> UFP/kg	Alimento	35 días	Anti-Salmonella	<i>S. Enteritidis</i>	Broilers Ross 308	[37]
<i>E. coli</i>	4,92	4,91	0,22							
<i>Salmonella</i> Enteritidis	6,31a	4,23b	0,81							
Ciego										
<i>Lactobacillus</i> spp.	6,44	6,82	0,410	5x10 <sup>7</sup> UFP/kg	Alimento	35 días	Anti-Salmonella	<i>S. gallinarum</i>	Broilers Ross 308	[38]
<i>Bifidobacterium</i> spp.	6,10	6,00	0,250					<i>S. Typhimurium</i>		
<i>Salmonella</i> spp.	4,93	4,24	0,313					<i>S. Enteritidis</i>		
<i>E. coli</i>	6,12	6,32	0,455					<i>S. derby</i>		
<i>C. perfringens</i>	4,73	3,82	0,200	5x10 <sup>7</sup> UFP/kg			Anti-Staphylococcus	<i>S. aureus</i>		
				5x10 <sup>5</sup> UFP/kg			Anti-Clostridium	<i>C. perfringens</i> A y C		
Heces										
<i>Lactobacillus</i> spp.	7,54	7,44	0,09	5x10 <sup>7</sup> UFP/kg	Alimento	42 días	Anti-Salmonella	<i>S. gallinarum</i>	Gallinas de postura Hy-Line	[41]
<i>E. coli</i>	6,59a	6,23b	0,11					<i>S. Typhimurium</i>		
<i>Salmonella</i> spp.	3,47a	2,11b	0,05					<i>S. Enteritidis</i>		
Íleon										
Aerobios totales	8,54	7,39	0,0001	1x10 <sup>9</sup> UFP/mL	Oral	6 días	Anti-Salmonella	<i>S. Enteritidis</i>	Codornices japonesas	[42]
<i>Lactobacillus</i> spp.	6,31	7,78	0,001							
Colibacilos	8,31	7,99	0,01							
<i>Streptococcus</i> spp.	5,74	6,79	0,003							

<sup>1</sup>Los tratamientos dietéticos fueron dieta basal sin ningún antimicrobiano (C) y dieta basal suplementada con bacteriófago (B).

<sup>2</sup>SEM: Error estándar.



Además, los bacteriófagos aumentaron la producción y peso de huevos en las primeras semanas de producción de gallinas de postura comercial mostrando diferencia estadística (Tabla 4). Según lo expuesto en las subsecciones anteriores, se puede decir que fagos influyen indirectamente sobre los parámetros productivos al reducir las bacterias potencialmente patógenas y favorecen la multiplicación de las bacterias benéficas, lo que resulta en un mejor aprovechamiento de los nutrientes y que estos efectos pueden potenciar al usar fagos protegidos y mayores dosis.

## 2.7. Comparación entre fagos y promotores de crecimiento tipo antibióticos

Los trabajos realizados en aves demostraron que los bacteriófagos son más eficaces que los antibióticos al disminuir sólo las bacterias patógenas [36, 38], no obstante, se observó mejores resultados con cocteles mixtos de fagos (Tabla 5). Además, los fagos no sólo reducen la población de bacterias patógenas objetivo, sino que favorecen la multiplicación de las benéficas e indirectamente disminuyen las poblaciones de otras bacterias potencialmente patógenas (Tabla 5). Adicionalmente, los fagos son una buena alternativa contra bacterias resistentes a los antibióticos ya que los fagos utilizan mecanismos distintos a estos fármacos, sin embargo, falta realizar más estudios con mayores dosis de cocteles de fagos como los que utilizan actualmente [23, 25, 45] y emplear fagos protegidos.

Una ventaja de los bacteriófagos frente a los antibióticos es que las bacterias resistentes a los antibióticos no pierden su capacidad de generar daño (virulencia), mientras que las bacterias resistentes a los fagos pueden ser menos patógenas. Dado que, los receptores de la superficie celular de las bacterias patógenas actúan como factores de virulencia, por lo que, al modificarlos para desarrollar fago-resistencia reduce su virulencia [46, 47]. Sin embargo, la desventaja frente a los antibióticos sigue siendo el menor espectro de acción, por lo cual se propone el uso de cocteles mixtos de fagos líticos para aumentarlo. Los fagos pueden ser utilizados como promotores de crecimiento en los momentos críticos como el despique, vacunación (siempre que no se trate de vacunación contra bacterias) y traslado que afectan el consumo de alimento; y con ello evitar el aumento de bacterias potencialmente patógenas, que afectan negativamente los parámetros productivos.

## 3. Conclusiones

Los bacteriófagos líticos son una excelente alternativa frente al uso de antibióticos como promotores de crecimiento, ya que no afectan negativamente a las aves, ni a los microorganismos benéficos.

Se recomienda realizar más investigaciones sobre el empleo de fagos junto a otros promotores de crecimiento.





**Table 4**

Efectos de cocteles de bacteriófagos sobre parámetros productivos de aves suministrados en el alimento.

Parámetros productivos <sup>1</sup>	C2	B2	SEM <sup>3</sup>	Dosis	Tiempo de estudio	Coctel de fago	Bacteria hospedera	Animal	Referencias
GP (g/ave)	1410	1427	14	5x10 <sup>7</sup> UFP/kg	32 días	Anti-Salmonella	<i>S. gallinarum</i>	Broilers Arbor Acres	[36]
CP (g/ave)	2208	2181	23				<i>S. Typhimurium</i>		
Conversión alimenticia	1,566	1,528	0,017				<i>S. Enteritidis</i>		
GP (g/ave)	1947	1950	10,64	2x10 <sup>9</sup> UFP/kg	35 días	Anti-Salmonella	<i>S. Enteritidis</i>	Broilers Ross 308	[37]
CP (g/ave)	3211	3211	21,69						
Conversión alimenticia	1,65	1,65	0,01						
GP (g/ave)	1770b	1847ab	31,1	5x10 <sup>7</sup> UFP/kg	35 días	Anti-Salmonella	<i>S. gallinarum</i>	Broilers Ross 308	[38]
CP (g/ave)	2851	2877	32,3				<i>S. Typhimurium</i>		
Conversión alimenticia	1,62a	1,56b	0,018				<i>S. Enteritidis S. derby</i>		
				5x10 <sup>7</sup> UFP/kg		Anti-Staphylococcus	<i>S. aureus</i>		
				5x10 <sup>5</sup> UFP/kg		Anti-Clostridium	<i>C. perfringens A y C</i>		
Producción de huevos (%)	90,8b	91,8a	0,22	5x10 <sup>7</sup> UFP/kg	42 días	Anti-salmonella	<i>S. gallinarum</i>	Gallinas de postura Hy-Line	[41]
semana 0-3							<i>S. Typhimurium</i>		
Producción de huevos (%)	89,9b	91,6a	0,55				<i>S. Enteritidis</i>		
semana 4-6									
Peso de huevo (g)	58,9	59,7	0,62						
semana 6									

<sup>1</sup>Los tratamientos dietéticos fueron dieta basal sin ningún antimicrobiano (C) y dieta basal suplementada con cóctel de bacteriófago (B).

<sup>2</sup>SEM: error.

GP: ganancia de peso promedio; CP: consumo de alimento promedio estándar.



**Table 5**

Efectos de bacteriófagos y antibióticos sobre microbiota intestinal ( $\log_{10}$  UFC/g).

	C	A	B	SEM <sup>1</sup>	Dosis de coctel fago	Anti-Salmonella	Dosis de antibiótico	Animal	Autor
Heces									
<i>E. coli</i>	6,75a	6,32b	6,28b	0,13	5x10 <sup>7</sup> UFP/kg	Anti-Salmonella	0,5g/kg de Bacitracina	Broilers Arbor Acres de un día.	[37]
<i>Lactobacillus spp.</i>	6,38b	6,36b	6,72a	0,11			metileno disalicilato		
<i>Salmonella spp.</i>	3,24a	2,56b	2,64b	0,16					
Ciego									
<i>Lactobacillus spp.</i>	7,01	6,92	6,85	0,290	5x10 <sup>7</sup> UFP/kg	Anti-Salmonella	0,025g/kg de Avilamicina	Broilers Ross 308 de un día.	[39]
<i>Bifidobacterium spp.</i>	6,17	5,74	5,87	0,177	5x10 <sup>7</sup> UFP/kg	Anti- <i>S.aureus</i>			
<i>Salmonella spp.</i>	4,87	4,62	4,24	0,222	5x10 <sup>5</sup> UFP/kg	Anti-Clostridium			
<i>E. coli</i>	6,87	6,51	6,52	0,322					
<i>C. perfringens</i>	4,36 <sup>a</sup>	3,97 <sup>ab</sup>	3,75 <sup>b</sup>	0,141					

Los tratamientos dietéticos fueron dieta basal sin ningún antimicrobiano (C), dieta basal suplementada con antibióticos (A) y dieta basal suplementada con cóctel de bacteriófago (B).

<sup>1</sup>SEM: error estándar.



La protección de fagos ha demostrado ser una excelente herramienta para potenciar el efecto de los mismos, ya que reduce la pérdida de títulos de fagos al transitar en el tracto gastrointestinal.

Los cocteles mixtos de fagos líticos son excelentes sustitutos potenciales de antibióticos como promotores de crecimiento y tratamiento de enfermedades bacterianas que afectan a las aves.

Los cocteles mixtos de fagos líticos tienen mayor espectro que los cocteles simples y son una alternativa para combatir la fago-resistencia en avicultura.

El uso de cocteles mixtos tiene mejores resultados que los cocteles simples sobre los parámetros productivos y el control de bacterias patógenas.

## Agradecimientos

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

## Conflictos de Intereses

La investigación presente no tiene conflictos de intereses.

## References

- [1] Barrow P, Neto O. Pullorum disease and fowl typhoid - New thoughts on old diseases: A review. *Avian Pathol.* 2011;40(1):1-13.
- [2] Berchieri A, Murphy C, Marston K, Barrow P. Observations on the persistence and vertical transmission of *Salmonella enterica* serovars Pullorum and Gallinarum in chickens: Effect of bacterial and host genetic background. *Avian Pathol.* 2001;30(3):221-231.
- [3] Basnet H, Kwon H, Cho S, Kim S, Yoo H, Park Y. Reproduction of fowl typhoid by respiratory challenge with *Salmonella gallinarum*. *Avian Dis.* 2008;52(1):156-159.
- [4] Kabir S. Avian colibacillosis and salmonellosis: a closer look at epidemiology, pathogenesis, diagnosis, control and public health concerns. *Int J Environ Res Public Health.* 2010;7(1):89-114.
- [5] Furtula V, Farrell E, Diarrassouba F, Rempel H, Pritchard J, Diarra M. Veterinary pharmaceuticals and antibiotic resistance of *Escherichia coli* isolates in poultry litter from commercial farms and controlled feeding trials. *Poult Sci.* 2010;89(1):180-188.
- [6] Forgetta V, Rempel H, Malouin F, Vaillancourt Jr R, Topp E, Dewar K. Pathogenic and multidrug-resistant *Escherichia fergusonii* from broiler chicken. *Poult Sci.* 2012;91(2): 512-525.
- [7] Manzetti S, Ghisi R. The environmental release and fate of antibiotics. *Mar Pollut Bull.* 2014;79(1):7-15.
- [8] Marti E, Variatza E, Balcazar J. The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistance. *Trends Microbiol.* 2014;22(1):36-41.
- [9] Carvalho I, Santos L. Antibiotics in the aquatic environments: A review of the European scenario. *Environ Int.* 2016;94:736-757.
- [10] Ngamwongsatit B, Tanomsridachchai W, Suthienkul O, Uairong S, Navasakuljinda W, Janvilisri T. Multidrug resistance in *Clostridium perfringens* isolated from diarrheal neonatal piglets in Thailand. *Anaerobe.* 2016;38:88-93.
- [11] Zwe Y, Tang V, Aung K, Gutiérrez R, Ng L, Yuk H-G. Prevalence, sequence types, antibiotic resistance and, *gyrA* mutations of *Salmonella* isolated from retail fresh chicken meat in Singapore. *Food Control.* 2018;90:233-240.
- [12] ESVAC. Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015. Trends from 2010 to 2015. 2017. Seventh Esvac Report. Ema/184855/2017.
- [13] Gebru E, Lee J, Son J et al. Effect of probiotic-, bacteriophage-, or organic acid-supplemented feeds or fermented soybean meal on the growth performance, acute-phase response, and bacterial shedding



- of grower pigs challenged with *Salmonella enterica* serotype Typhimurium1. *Journal of Animal Science*. 2010;88(12):3880-3886.
- [14] Breitbart M, Rohwer F. Here a virus, there a virus, everywhere the same virus? *Trends Microbiol*. 2005;13(6):278–284.
- [15] Weinbauer M. Ecology of prokaryotic viruses. *FEMS Microbiol Rev*. 2004;28(2):127–181.
- [16] Colomer-Lluch M, Jofre J, Muniesa M. Antibiotic resistance genes in the bacteriophage DNA fraction of environmental samples. *PLoS One*. 2011;6(3):e17549.
- [17] Wipf J, Schwendener S, Perreten V. The novel macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance gene *erm* (44) is associated with a prophage in *Staphylococcus xylosus*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2014;58:6133–6138.
- [18] Ackermann H. Bacteriophage taxonomy. *Microbiol Aust*. 2011;32(2): 90–94.
- [19] Santos S, Costa A, Carvalho C, Nóbrega F, Azeredo J. Exploiting bacteriophage proteomes: The hidden biotechnological potential. *trends in biotechnology*. 2018;36(9):966-984.
- [20] Hong S, Jeong J, Lee J, Kim S, Min W, Myung H. Therapeutic effects of bacteriophages against *salmonella gallinarum* infection in chickens. *J. Microbiol. Biotechnol*. 2013;23(10):1478–1483.
- [21] Seo B.-J, Song E.-T, Lee K et al. Evaluation of the broad-spectrum lytic capability of bacteriophage cocktails against various *Salmonella* serovars and their effects on weaned pigs infected with *Salmonella* Typhimurium. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2018;80(6): 851–860.
- [22] Kaikabo A, Abdul Karim S, Abas F. Evaluation of the efficacy of chitosan nanoparticles loaded  $\Phi$ KAZ14 bacteriophage in the biological control of colibacillosis in chickens. *Poultry Science*. 2017;96(2):295–302.
- [23] Tie K, Yuan Y, Yan S et al. Isolation and identification of *Salmonella pullorum* bacteriophage YSP2 and its use as a therapy for chicken diarrhea. *Virus Genes*. 2018;54(3):446–456.
- [24] Vaz C, Voss-Rech D, Alves L, Coldebella A, Brentano L, Trevisol I. Effect of time of therapy with wild-type lytic bacteriophages on the reduction of *Salmonella* Enteritidis in broiler chickens. *Veterinary Microbiology*. 2019;240:108527.
- [25] Colom J, Cano-Sarabia M, Otero J, Cortés P, Maspoch D, Llagostera M. Liposome-encapsulated bacteriophages for enhanced oral phage therapy against *Salmonella* spp. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(14):4841–4849.
- [26] Carvalho C, Gannon B, Halfhide D et al. The in vivo efficacy of two administration routes of a phage cocktail to reduce numbers of *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* in chickens. *BMC Microbiology*. 2010;10(1): 232-343.
- [27] Fischer S, Kittler S, Klein G, Glünder G. 2013. Impact of a single phage and a phage cocktail application in broilers on reduction of *campylobacter jejuni* and development of resistance. *PLoS ONE*. 2013;8(10):78543.
- [28] Sørensen M, Gencay Y, Birk T, Baldvinsson S, Jäckel C, Hammerl J. Primary isolation strain determines both phage type and receptors recognised by *campylobacter jejuni* bacteriophages. *PLoS ONE* 2015;10(1):0116287.
- [29] Richards P, Connerton P, Connerton I. Phage biocontrol of *campylobacter jejuni* in chickens does not produce collateral effects on the gut microbiota. *Front. Microbiol*. 2019;10:476-486.
- [30] Brockhurst M, Koskella B, Zhang Q.-G. Bacteriophages. Harper D, Abedon S, Burrowes B, McConville M. Springer International Publishing; 2017. Bacteria-Phage antagonistic coevolution and the implications for phage therapy. p. 1–21.
- [31] Munsch-Alatossava P, Alatossava T. 2013. The extracellular phage-host interactions involved in the bacteriophage LL-H infection of *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *lactis* ATCC 15808. *Front Microbiol*. 2013;4:408.
- [32] Wang C, Li P, Niu W et al. Protective and therapeutic application of the depolymerase derived from a novel KN1 genotype of *Klebsiella pneumoniae* bacteriophage in mice. *Research in Microbiology*. 2019;170(3):156-164.
- [33] Malone LM, Warring SL, Jackson SA et al. Un fago gigante que forma una estructura similar a un núcleo evade la orientación al ADN CRISPR-Cas, pero es vulnerable a la inmunidad basada en ARN de tipo III. *Nat Microbiol*. 2020;5(1): 48–55.
- [34] Quiroz-Guzmán E, Peña-Rodríguez A, Vázquez-Juárez R., Barajas-Sandoval DR, Balcázar JL, Martínez-Díaz SF. Bacteriophage cocktails as an environmentally-friendly approach to prevent *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio harveyi* infections in brine shrimp (*Artemia franciscana*) production. *Aquaculture*. 2018;492:273–279.
- [35] Mion S, Rémy B, Plener L, Brégeon F, Chabrière E, Daudé D. Quorum quenching lactonase strengthens bacteriophage and antibiotic arsenal against *pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Front. Microbiol*. 2019;10:2049.



- [36] Wang J, Yan L, Lee J, Kim I. 2013. Evaluation of bacteriophage supplementation on growth performance, blood characteristics, relative organ weight, breast muscle characteristics and excreta microbial shedding in broilers. *Asian-Australas J Anim Sci.* 2013;26(4):573-578.
- [37] Kim K, Lee G, Jang J, Kim J, Kim Y. Evaluation of Anti-SE Bacteriophage as Feed Additives to Prevent *Salmonella* Enteritidis (SE) in Broiler. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* 2013;26(3):386-393.
- [38] Kim J, Kim J, Lee B et al. Effect of dietary supplementation of bacteriophage on growth performance and cecal bacterial populations in broiler chickens raised in different housing systems. *Livestock Science.* 2014;170:137-141.
- [39] Lee SH, Hosseindoust AR, Kim JS et al. Bacteriophages as a promising anti-pathogenic option in creep-feed for suckling piglets: Targeted to control *Clostridium* spp. and coliforms faecal shedding. *Livestock Science.* 2016;191:161–164.
- [40] Kim J, Hosseindoust A, Lee S et al. Bacteriophage cocktail and multi-strain probiotics in the feed for weanling pigs: effects on intestine morphology and targeted intestinal coliforms and *Clostridium*. *Animal.* 2017;11(01):45–53.
- [41] Zhao P, Baek H, Kim I. Effects of bacteriophage supplementation on egg performance, egg quality, excreta microflora, and moisture content in laying hens. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences.* 2012;25(7):1015–1020.
- [42] Ahmadi M, Torshizi M, Rahimi S, Dennehy J. 2016. Prophylactic bacteriophage administration more effective than post-infection administration in reducing salmonella enterica serovar enteritidis shedding in Quail. *Frontiers in Microbiology.* 2016;7:1253-1262.
- [43] Clavijo V, Baquero D, Hernandez S et al. Phage cocktail SalmoFREE® reduces *Salmonella* on a commercial broiler farm. *Poultry Science.* 2019;98(10):5054–5063.
- [44] Schulz P, Robak S, Dastyk J, Krzysztof Siwicki A. Influence of bacteriophages cocktail on European eel (*Anguilla anguilla*) immunity and survival after experimental challenge. *Fish Shellfish Immun.* 2018;84:28-37.
- [45] Yan L, Hong S, Kim H. Effect of bacteriophage supplementation on the growth performance, nutrient digestibility, blood characteristics, and fecal microbial shedding in growing pigs. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* 2012;25(10):1451 – 1456.
- [46] Skurnik M, Strauch E. Phage therapy: Facts and fiction. *Int J Med Microbiol.* 2006;296(1):5–14.
- [47] Wagner PL, Waldor MK. Bacteriophage control of bacterial virulence. *Infect Immun.* 2002;70(8):3985–3993.