



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina Veterinaria

Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

**Identificación fenotípica de *Escherichia coli*
productoras de betalactamasas de espectro extendido
(BLEE) aisladas de heces de cerdos de un matadero de
Lima**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinaria

AUTOR

Jhovanna Mayra YARIN CARRIZALES

ASESOR

Dra. Daphne Doris RAMOS DELGADO

Lima, Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

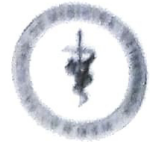
Referencia bibliográfica

Yarin J. Identificación fenotípica de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) aisladas de heces de cerdos de un matadero de Lima [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria; 2023.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Jhovanna Mayra Yarin Carrizales
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	72880766
URL de ORCID	https://orcid.org/0009-0003-3275-3111
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Daphne Doris Ramos Delgado
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	07607293
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-3176-804X
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Juan José Siuce Moreno
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	42807429
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Andrea Carhuallanqui Pérez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	47231862
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Rocío Silvia Sandoval Monzón
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	40671201

Datos de investigación	
Línea de investigación	B.4.3.2. Inocuidad de los alimentos de origen animal
Grupo de investigación	Salud Pública y Salud Ambiental - INOCUVET
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Laboratorio de Salud Pública y Salud Ambiental de la UNMSM País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: San Borja Avenida: Circunvalación 28 Latitud: -12.081461896047118 Longitud: -76.9877184315136
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2021-2022
URL de disciplinas OCDE	Salud pública, Salud ambiental https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.05



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIA

En el Auditorio Principal de la Facultad de Medicina Veterinaria, el día **viernes 24 de octubre de 2023**, a las **11:00** horas, se constituyó el Jurado Examinador designado mediante Resolución Directoral N° 0197-EPMV/FMV-2023, integrado por los siguientes profesores:

MV. Dr. Suce Moreno Juan José	Presidente del Jurado
MV. Dra. Ramos Delgado Daphne Doris	Asesora de la Tesis
MV. Mg. Sandoval Monzón Rocío Silvia	Miembro del Jurado
MV. Mg. Carhuallanqui Pérez Andrea	Miembro del Jurado

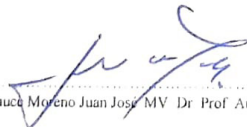
Luego de la instalación del Jurado, a cargo del Presidente del Jurado y bajo la dirección del mismo, la Bachiller Doña: **YARIN CARRIZALES JHOVANNA MAYRA**, para optar el Título Profesional de Médico Veterinaria, procedió a sustentar públicamente la Tesis:


“IDENTIFICACIÓN FENOTÍPICA DE *Escherichia coli* PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) AISLADAS DE HECES DE CERDOS DE UN MATADERO DE LIMA”

Luego de absolver las preguntas del Jurado y del público asistente, el Jurado deliberó con la abstención reglamentaria del Asesor de la Tesis y acordó su **APROBACIÓN** por **UNANIMIDAD**, otorgándole la nota de **diecisiete (17)**.

Habiéndose aprobado la sustentación pública de la Tesis, el Presidente en representación del Jurado recomienda que la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria proponga la aprobación del **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIA** a la Facultad de Medicina Veterinaria y que ésta proponga al Rectorado el otorgamiento respectivo.

Siendo las **12:30 horas**, concluyó el acto académico de sustentación pública de Tesis en fe de lo cual suscriben la presente acta por cuadruplicado los integrantes del Jurado:


Suce Moreno Juan José MV Dr Prof Auxiliar DE


Ramos Delgado Daphne Doris MV Dra Prof Principal DE


Sandoval Monzón Rocío Silvia MV Mg Prof Asociado DE


Carhuallanqui Pérez Andrea MV Mg Prof Auxiliar TC



CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo M.V. Dra Daphne Doris Ramos Delgado en mi condición de asesor acreditado con la Resolución Decanal N° 0080-EPMV/FMV-2021 de la tesis, cuyo título es **“IDENTIFICACIÓN FENOTÍPICA DE *Escherichia coli* PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) AISLADAS DE HECES DE CERDOS DE UN MATADERO DE LIMA”**, presentado por el bachiller Jhovanna Mayra Yarin Carrizales para optar el título profesional de Médico Veterinario, CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 7% de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional**.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado/ título/ especialidad correspondiente.

Firma del Asesor

DNI: 07607293

Nombres y apellidos del asesor: Daphne Doris Ramos Delgado



Dedicatorias

Esta tesis se la dedico a:

La fuente de la luz divina (Dios), a mis padres Sr. Carlos Yarin C. y Sra. Rosa Carrizales A., por su cariño, valores, enseñanzas y apoyo durante todos los años compartidos. Eternamente agradecida por haberlos elegido y tenerlos como padres, son mi mejor ejemplo a seguir en todos los aspectos. Gracias por la oportunidad y facilidades que me brindaron para estudiar y terminar este trabajo de investigación.

A mis queridas mascotas que están presentes y los que han partido. Dariencito, cruzaste el arcoíris el 03/10/22, gracias por acompañarme por 13 años, durante toda la carrera y subir al 3er piso mientras comencé a redactar, me hubiera encantado llevarte a la sustentación; Pandito y Perlita gracias por acompañarnos y dedicarnos sus años de vida desde el 2014 hasta ahora; Lion y Sorata, mis queridas gatitas rebelde y amorosa respectivamente. Chapo, Draco, Bosh, Rambo, Duque, Duquesa, Maricielo, Ichi, Negrito, Rencito, Srta Cuni ... ustedes partieron hace mucho, sin embargo, los recuerdo con mucho cariño.

A mi querido mejor amigo Jhon Aliaga, el cual me apoya de manera desinteresada desde que lo conocí hasta el momento, agradezco al Universo de haberte conocido, gracias por ayudarme en las buenas y malas, eres el mejor mi querido capricornio.

A mis queridas amistades formadas durante los años de carrera, con las cuales aprendí a mejorar como persona y estudiante, compartí muchos momentos inolvidables en las aulas y durante los viajes. Mis queridas chicas estoy eternamente agradecida por conocerlas durante los años de carrera (Beatriz, Dayana, Stefani, Elizabeth, Yoselyn y Frida) y mis amistades formadas durante la pandemia mientras avanzábamos el internado (Driana, Soraya, Domingo, Alonso, Sharon, Erick y Ada).

Mis queridas amigas de colegio (Mónica, Diana y Pamela), verlas crecer en todos los aspectos es un placer y sentir esa sensación que no pasó el tiempo cuando nos encontramos esporádicamente es maravilloso.

Agradecimientos

A mi querida asesora, la Dra. Ramos Daphne, la cual me guio y corrigió con mucha paciencia durante las revisiones, definitivamente voy a extrañar los momentos amenos compartidos con usted, me alegra tener una asesora tan correcta como usted. Gracias por la confianza y darme la oportunidad de realizar la tesis

La Dra. Carhuallanqui Andrea, quien me guio y apoyo durante el proyecto de tesis, la parte experimental y las revisiones de la tesis; gracias por los consejos brindados durante el desarrollo de este trabajo de investigación.

Al Laboratorio de Salud Pública y Salud ambiental de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, por las facilidades brindadas durante la parte experimental de este trabajo de investigación, gracias por hacerme sentir que el laboratorio era como mi tercer hogar.

A mis amistades, Domingo, Sharon, Erick y Alonso, quienes me apoyaron desinteresadamente mientras realizaba la parte experimental de la tesis. También a mi querida compañera de tesis Yoko, con quien compartí meses mientras procesábamos las muestras y finalmente mis buenas amistades Ada y Jeremy, quienes me apoyaron mientras avanzaban su internado en el laboratorio. Muchas gracias a todos ustedes y por donar su granito de arena.

ÍNDICE

LISTA DE CUADROS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
LISTA DE ANEXOS.....	9
RESUMEN.....	10
ABSTRACT.....	11
I INTRODUCCIÓN.....	12
II REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	15
2.1 Porcinos.....	15
2.1.1 Producción de porcinos en el Perú.....	15
2.1.2 Mataderos del Perú.....	16
2.1.3 Etapas del beneficio de porcinos.....	18
2.1.3.1 Inspección <i>ante mortem</i>	18
2.1.3.2 Aturdimiento.....	18
2.1.3.3 Izado.....	18
2.1.3.4 Degüello y sangrado.....	18
2.1.3.5 Escaldado.....	19
2.1.3.6 Eviscerado.....	19
2.1.3.7 Inspección <i>post mortem</i>	19

2.1.4	Colibacilosis en porcinos.....	19
2.1.5	Situación epidemiológica de la resistencia a antibióticos de <i>Escherichia coli</i> productora de BLEE en producción porcina.....	21
2.2	<i>Escherichia coli</i>	24
2.2.1	Características generales	24
2.2.2	Estructura.....	26
2.2.3	Factores de virulencia según patotipos	27
2.2.4	Patogenia.....	29
2.2.5	Epidemiología.....	35
2.3	Antibióticos betalactámicos	35
2.3.1	Mecanismo de acción.....	36
2.3.2	Clasificación y estructura química	36
2.3.2.1	Penicilina.....	36
2.3.2.2	Cefalosporinas.....	36
2.3.2.3	Carbapenémicos	37
2.3.2.4	Monobactámicos.....	37
2.3.2.5	Inhibidores de betalactamasas.....	37
2.4	Resistencia a antibióticos.....	39
2.4.1	Definición.....	39
2.4.2	Tipos	39
2.4.3	Mecanismo genético de resistencia a antibióticos.....	39

2.4.3.1	Mutación de la genética bacteriana.....	39
2.4.3.2	Recombinación genética o intercambio genético	40
2.4.4	Mecanismo bioquímico de resistencia a antibióticos.....	40
2.4.4.1	Inactivación enzimática.....	40
2.4.4.2	Impermeabilización de la membrana.....	41
2.4.4.3	Alteración del sitio diana.....	41
2.5	Importancia en salud pública.....	42
2.5.1	Situación de la resistencia a antibióticos de <i>Escherichia coli</i> productora de BLEE en salud pública.....	42
III	MATERIALES Y MÉTODOS.....	45
3.1	Lugar de ejecución y periodo de duración	45
3.2	Selección y tamaño de muestra	45
3.2.1	Análisis microbiológico	45
3.3	Materiales.....	46
3.4	Procesamiento de la muestra	47
3.4.1	Recolección de muestras.....	47
3.4.2	Identificación bacteriana	47
3.4.3	Identificación fenotípica de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE)	49
3.4.4	Método de Difusión del disco en agar	51
3.4.5	Confirmación de BLEE.....	52
3.5	Análisis estadístico.....	52

IV	RESULTADOS.....	53
V	DISCUSIÓN.....	56
VI	CONCLUSIONES.....	65
VII	LITERATURA CITADA.....	67
VIII	ANEXOS.....	79

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Principales mataderos del Perú.....	17
Cuadro 2. Estudios de resistencia a antibióticos aisladas de heces de cerdo.....	22
Cuadro 3. Características generales de <i>Escherichia coli</i>	25
Cuadro 4. Patotipos intestinales de <i>Escherichia coli</i> en porcinos.....	31
Cuadro 5. Patotipos de <i>Escherichia coli</i> en humanos.....	32
Cuadro 6. Estructuras químicas de las 4 familias de los antibióticos betalactámicos	37
Cuadro 7. Pruebas bioquímicas para la identificación de <i>Escherichia coli</i>	47
Cuadro 8. Medición de halos de los betalactámicos según CLSI	51
Cuadro 9. Porcentaje de <i>Escherichia coli</i> productora de BLEE según las granjas de procedencia	53
Cuadro 10. Detección fenotípica de <i>Escherichia coli</i> productora de betalactamasas según el diámetro de sus halos de inhibición.....	54

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Estructura antigénica de *Escherichia coli*, el antígeno O contenido en LPS, ubicado en la membrana externa de la pared celular, el antígeno H es una proteína flagelar y el antígeno K es un polisacárido de la cápsula..... 26
- Figura 2.** Esquema de los 6 patotipos de *Escherichia coli*..... 28
- Figura 3.** Resumen de la metodología usada en el presente estudio para la detección de BLEE .. 49
- Figura 4.** Detección fenotípica de resistencia a betalactámicos en cepas de *Escherichia coli* ... 51

LISTA DE ABREVIATURAS

° C	Grados Celsius
BLEE	Betalactamasas de Espectro Extendido
EPEC	<i>Escherichia coli</i> enteropatógeno
ETEC	<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica
EHEC	<i>Escherichiacoli</i> enterohemorrágica
EIEC	<i>Escherichia coli</i> enteroinvasiva
EAEC	<i>Escherichia coli</i> enteroagregante
DAEC	<i>Escherichia coli</i> adherentes de forma difusa
ODS	Objetivo de Desarrollo Sostenible
ATM	aztreonam
CTL	cefotaxima- ácido clavulánico
PX	cefpodoxima
CAL	ceftazidima- ácido clavulánico
CRO	ceftriaxona
CAZ	ceftazidima
CTX	cefotaxima
CLSI	The Clinical and Laboratory Standards Institute

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. Procedimiento: Metodología para la detección fenotípica de <i>Escherichia coli</i> productora de BLEE	79
ANEXO 2. Medidas de halos de inhibición para la detección fenotípica de <i>Escherichia coli</i> productora de betalactamasas	84

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue la identificación fenotípica de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) aisladas de heces de cerdo de un matadero de Lima. Para ello, se recolectaron muestras de heces durante la etapa de evisceración del proceso de beneficio de cerdos, las cuales fueron transportadas al Laboratorio de Salud Pública de la FMV- UNMSM a temperatura de refrigeración (4°C) para su posterior procesamiento. Se realizó el aislamiento de las cepas de *Escherichia coli* en agar MacConkey, luego se hizo la identificación bacteriana mediante las pruebas bioquímicas: Agar Hierro tres azúcares (TSI), Agar Lisina Hierro (LIA), Citrato de Simmons, Caldo Urea y Medio SIM). Las cepas compatibles con *Escherichia coli* fueron sometidas a evaluación de resistencia a antibióticos como: cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefpodoxima y aztreonam; cefotaxima – ácido clavulánico y ceftazidima - ácido clavulánico mediante los métodos de: difusión de disco y disco combinado con ácido clavulánico. Del total de muestras positivas a *Escherichia coli* (120) el 5% (6/120) fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido. Se concluye que existe presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* aisladas de heces de cerdo provenientes de un matadero de Lima.

Palabras clave: *Escherichia coli*, BLEE, heces de cerdo, beneficio.

ABSTRACT

The objective of this study was the phenotypic identification of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* isolated from pig feces from a slaughterhouse in Lima. For this purpose, feces samples were collected during the evisceration stage of the pig slaughtering process and transported to the FMV-UNMSM Public Health Laboratory at refrigerated temperature (4°C) for further processing. *Escherichia coli* strains were isolated on MacConkey agar, then bacterial identification was performed by means of biochemical tests: Iron Three Sugars Agar (TSI), Iron Lysine Agar (LIA), Simmons Citrate, Urea Broth and SIM medium). The strains compatible with *Escherichia coli* were subjected to antimicrobial resistance evaluation to: cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefpodoxime and aztreonam; cefotaxime-clavulanic acid and ceftazidime-clavulanic acid by the methods of: disk diffusion and disk combined with clavulanic acid. Of the total number of *Escherichia coli* positive samples (120), 5% (6/120) produced extended spectrum beta-lactamases. It is concluded that extended-spectrum beta-lactamases are present in *Escherichia coli* strains isolated from pig feces from a slaughterhouse in Lima.

Keywords: *Escherichia coli*, ESBL, pig feces, benefit.

I INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el desarrollo de nuevos antibióticos es ineficiente en comparación con la creciente resistencia a los antibióticos que se produce a nivel mundial. Los principales obstáculos para el desarrollo de nuevos antibióticos son: las bajas tasas de éxito, el elevado costo para pasar de la fase preclínica (conocer la actividad farmacológica y toxicológica) a la fase clínica (uso de los antibióticos en humanos para observar los efectos) y el largo tiempo de aprobación (Zurita, 2019).

La actual producción animal está asociada al uso de antibióticos, la resistencia a antibióticos en los animales de producción puede afectar directa o indirectamente la salud de los seres humanos. Por lo tanto, la vigilancia de los antibióticos de uso veterinario es esencial para frenar el aumento de la resistencia a antibióticos (Tiseo *et al.*, 2020).

Los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS): fin de la pobreza, hambre cero y salud y bienestar, incluyen a la resistencia a antibióticos como una de las 10 amenazas que tendrá la salud del hombre en el futuro. Al ser este un problema complejo que afecta a muchas naciones es necesario coordinar acciones, bajo un enfoque multidisciplinario, donde todos debemos trabajar bajo el concepto de Una Salud (OMS, 2020).

Existen factores que favorecen la diseminación de bacterias resistentes a los antibióticos. Así tenemos, que en la producción porcina pueden ser: el hacinamiento en las granjas, el estrés, la temperatura ambiental, etc. (Marrero *et al.*, 2017). La diseminación de cepas de *Escherichia coli* resistentes a antibióticos, que provienen de porcinos u otras especies, pueden ser transmitidas al hombre por dos vías: transmisión indirecta (consumo de alimentos contaminados) y transmisión directa (contacto directo con el animal), produciendo ambas dificultad en el tratamiento con antibióticos (Wiwanitkit, 2011; Dohmen *et al.*, 2017).

La frecuencia de *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) varía según el lugar geográfico. Van Damme *et al.* (2017) y Ramos *et al.* (2013) reportaron 10% y 49.3% de cepas *Escherichia coli* productora de BLEE en Bélgica y Portugal respectivamente. Estas cepas fueron aisladas en heces de cerdos, lo que representa un riesgo de contaminación de la carne durante el beneficio. Arce *et al.* (2010) determinó que los Puntos Críticos de Control (PCC) son la recepción de los animales (inspección *ante mortem*), el eviscerado (inspección *post mortem*) y control de temperatura de la cámara de refrigeración. Cajas (2020), reportó 38% de cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE, que fueron aisladas en heces de cerdos, en Quito (Ecuador). Marrero *et al.* (2017), reportó 4.8 % de enterobacterias productoras de BLEE en heces de cerdos colectadas de un matadero en Matanzas (Cuba). Franco *et al.* (2013), reportó 60% de presencia de *Escherichia coli* en carne de cerdo de supermercados de la ciudad de Cartagena (Colombia).

Los intestinos de animales de producción son importantes reservorios de *Escherichia coli* productora de BLEE, la presencia de esta enterobacteria resistente en la carne es transferida a través de la cadena alimentaria al humano. Been *et al.* (2014), sugiere la existencia de una transferencia clonal de *Escherichia coli* productora de BLEE entre cerdos y criadores de cerdos mediante contacto directo o a través de aerosoles.

El presente estudio tiene como objetivo la identificación fenotípica de *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) aisladas de heces de cerdos en un matadero de Lima. Esta información permitirá complementar la etiología de enfermedades humanas de origen alimentario y será la línea base para estudios posteriores en Perú.

II REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 Porcinos

2.1.1 Producción de porcinos en el Perú

La población de porcinos en el Perú durante el 2021 fue de 3,342 911 unidades, su rendimiento es de 53.42 Kg/ cerdo, con una producción de 177 083 toneladas. Las principales regiones productoras de ganado porcino son Lima (75,88), La Libertad (19,65), Ica (12,58) y Arequipa (11,52). La producción porcina representa 5.75% de la producción del subsector pecuario (SIEA, 2021). La población de porcinos en Lima durante el 2021 fue de 490 151 unidades, su rendimiento es de 64,16 kg/cerdo, con una producción de 75 883 toneladas (SIEA, 2021).

El consumo Per cápita de carne de cerdo en Lima Metropolitana ha ido aumentando considerablemente teniendo como referencia que en el 2007 era 3.4 kg/hab./año y en el 2021 ascendió a 4.79 kg/hab./año, esperando incrementar a 5.57 kg/hab/año para el año 2027 (DGESEP y DEA, 2019; MINAGRI, 2017).

Para el 2027, se espera gestionar con las municipalidades y los gremios de pequeños productores la regulación de los centros de beneficio (mataderos) y la cadena productiva de los derivados porcinos, con la finalidad de proveer a la población alimentos inocuos (MINAGRI, 2017).

2.1.2 Mataderos del Perú

El Perú posee 250 mataderos, entre municipales (80%) y privados (20%), el 73.6% de los mataderos del Perú son categoría 1 teniendo como capacidad máxima 20 porcinos por día, 21.6% y 4.8% son categoría 2 y 3 respectivamente, los cuales tienen una capacidad superior (Ministry of Foreign Affairs of Denmark, 2021).

El matadero de categoría 1, cuenta con una capacidad para faenar 5 bovinos o equinos, o su equivalente 10 porcinos o camélidos sudamericanos, o 15 ovinos o caprinos, por jornada diaria. Se faena ganado criado en la zona y debe contar con servicio de un médico veterinario que realice las evaluaciones e inspecciones. Las Buenas Prácticas de Faenado, Procedimientos Operativos Estandarizados de Saneamiento (POES), y programas de limpieza y desinfección se aplica de manera obligatoria (SENASA, 2012).

El matadero de categoría 2, faena animales destinados al consumo nacional, debe contar con servicio de un médico veterinario que realice las evaluaciones e inspecciones. Las Buenas Prácticas de Faenado, Procedimientos Operativos Estandarizados de Saneamiento (POES), programas de limpieza y desinfección, y un Plan de Análisis de Peligro y Puntos Críticos de Control (HACCP), que debe aplicarse de manera obligatoria (SENASA, 2012).

El matadero de categoría 3, cumple con los mismos requisitos que el matadero de categoría 2, adicionando que se faena animales destinados al consumo nacional o con fines de exportación debiendo cumplir con las normas sanitarias de exportación (SENASA, 2012).

En el Cuadro 1 se observa los principales mataderos en Perú, ubicados en los departamentos de Lima, Arequipa y La Libertad los cuales tienen una capacidad mínima de 200 animales por día y las especies beneficiadas son porcinos, bovinos, ovinos y caprinos.

Cuadro 1. Principales mataderos del Perú.

Departamentos	Mataderos	Especies	Capacidad
Arequipa	Corporación Rico SAC	Porcinos	450
Arequipa	Camal Frigorífico Don Goyo SAC	Bovinos, porcinos, ovinos	959
La Libertad	Yugo Frio SAC	Porcinos	464
Lima	Frigorífico Jo SAC	Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos	200
Lima	Inversiones Pecuarias Lurín SA	Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos	370
Lima	Camal Frigorífico Lurín SAC	Bovinos, porcinos	400
Lima	Camal Conchucos SA	Bovinos, porcinos	350
Lima	Frigorífico La Colonial SAC	Bovinos, porcinos	600
Lima	Sociedad Suiza Peruana de Embutidos SA (SUPEMSA)	Porcinos	204

Fuente: Ministry of Foreign Affairs of Denmark (2021); SENASA (2020).

2.1.3 Etapas del beneficio de porcinos

2.1.3.1 Inspección *ante mortem*

El objetivo de la Inspección *ante mortem* es proteger a los operarios de posibles enfermedades zoonóticas al tener contacto directo con un animal sospechoso. El médico veterinario identifica posibles anormalidades y signos de enfermedad en los animales descansados, su comportamiento, forma de permanecer en pie y en movimiento, estado de nutrición, lesiones, entre otros. Finalmente, el médico veterinario dictamina la autorización para realizar el faenado (SENASA, 2012).

2.1.3.2 Aturdimiento

Los mataderos de categoría 2 y 3 cuentan con un cajón de aturdimiento donde se realiza la insensibilización del animal, esta actividad puede ser por medio de pinzas eléctricas de aturdimiento usadas en porcinos, ovinos, caprinos y terneros, o un aturdimiento mecánico (penetrante o no penetrante) usado en bovinos, equinos, etc. Los mataderos de categoría 1 realizan la denervación por medio de la puntilla (SENASA, 2012).

2.1.3.3 Izado

El animal inconsciente es sujetado por sus miembros posteriores con una cadena para ser izado sobre el riel (SENASA, 2012).

2.1.3.4 Degüello y sangrado

Debe realizarse inmediatamente después del aturdimiento, se recomienda usar un cuchillo para la piel y otro para seccionar los vasos sanguíneos, el operario debe desinfectar y esterilizar los cuchillos por cada animal beneficiado. El sangrado debe tener una duración de 3 a 5 min aproximadamente luego de realizar el corte (SENASA, 2012).

2.1.3.5 Escaldado

El animal es sumergido en un tanque con agua a una temperatura de 65°-68°C y se procede a la eliminación mecánica de las cerdas o con ayuda de fuego y mediante raspado (SENASA, 2012).

2.1.3.6 Eviscerado

Se efectúa al realizar un corte desde el esternón hasta el pubis. Se extraen las vísceras blancas (estómago, intestinos, aparato reproductor y urinario) y luego las vísceras rojas (hígado, pulmón, corazón, tráquea), esta actividad debe efectuarse rápidamente (SENASA, 2012).

2.1.3.7 Inspección *post mortem*

Durante la inspección *post mortem* se inspecciona la carcasa, vísceras y ganglios linfáticos; en caso de encontrar alguna anomalía se procede a dictaminar según lo encontrado a la inspección (SENASA, 2012).

2.1.4 Colibacilosis en porcinos

Los factores más significativos para que los lechones sean susceptibles a *Escherichia coli* son: la disminución de anticuerpos maternos al destete y la limpieza de las salas de maternidad (Constable *et al.*, 2017). Los distintos serotipos de *Escherichia coli* son ubicuos, se encuentran en las granjas de porcinos donde pasan a ser parte de la microbiota natural de los animales (Constable *et al.*, 2017).

La ausencia de anticuerpos específicos en el lechón predispone la aparición de enfermedades, esto puede darse en las siguientes condiciones (Plonat y Bickhardt, 2001):

- Lechones recién nacidos con una madre primeriza que carece de inmunidad.
- Lechones destetados de cerdas inmunes, los altos niveles de Ig A protegen a los animales durante el periodo de lactación sin que el lechón produzca inmunización activa por la exposición a *Escherichia coli*.

- Lechones que consumen pienso inadecuado debido a que la madre disminuye la producción de leche, pudiendo llegar a una agalaxia.

Escherichia coli enterohemorrágica (EHEC) se presenta en porcinos de 4 a 12 semanas de edad, llegando a afectar hasta el 50% de los animales, siendo afectados principalmente los lechones más grandes de la camada, que por lo general son los que consumen más alimento. Los factores que influyen en la presentación de la colibacilosis son: la edad al destete, la dieta alta en proteínas, el hacinamiento y el transporte; la enfermedad se presenta luego de realizar un cambio brusco en la dieta o puede producirse luego de actividades que producen estrés como: el destete, la vacunación, el cambio de corral o el reagrupamiento (Constable *et al.*, 2017). La endotoxina aumenta de forma patológica la secreción intestinal provocando cuadros de diarrea. Asimismo, la toxina tipo shiga provoca la enfermedad del edema desencadenando muchas veces signos clínicos que finalmente llevan a la muerte del animal (Plonat y Bickhardt, 2001).

El lechón adquiere la bacteria al tomar leche de la madre con los pezones contaminados, de esta manera *Escherichia coli* coloniza el intestino, se adhiere y prolifera en el intestino en áreas susceptibles. Esta habilidad de algunas cepas de *Escherichia coli* para adherirse y colonizar la mucosa intestinal requiere de la cápsula y de los cilios que la bacteria (Ramis *et al.*, 2011). La cápsula contrarresta la fagocitosis, sin embargo, no todas las cepas de *Escherichia coli* necesitan la capsula para colonizar (García y Lobo, 2011).

La adhesión de la bacteria a las vellosidades intestinales se realiza por medio de las fimbrias donde se ubica el antígeno F4 (anteriormente conocido como K88), siendo los lechones recién nacidos más susceptibles a esta adherencia, ocasionando en ellos diarrea severa por la proliferación a nivel del intestino delgado anterior (García y Lobo, 2011; Ramis *et al.*, 2011).

Escherichia coli enterotoxigénica (ETEC) produce dos tipos de enterotoxinas: la termolábil (LT) y la termoestable (St_a o St_b). Estas enterotoxinas aumentan la secreción intestinal sin alterar la estructura y la capacidad de absorción del intestino. La cantidad de líquido secretada a nivel intestinal sobrepasa la capacidad de absorción, produciendo heces líquidas que contienen restos de alimentos no digeridos. El principal signo clínico de la colibacilosis es la deshidratación pudiendo complicarse con una colisepticemia, generando un shock endotóxico por las toxinas liberadas (Plonat y Bickhardt, 2001; Ramis *et al.*, 2011).

Las fuentes de contaminación para el lechón son: las superficies húmedas y sucias como por ejemplo los bebederos, entre otros. Luego de la primera hora post infección de infección se presenta la bacteriemia y a las 24 horas se puede detectar a la *Escherichia coli* en el intestino, produciéndose los cuadros de diarreas. Los lechones afectados presentan diferentes cuadros clínicos, pudiendo ir desde leve hasta cuadros graves donde hay deshidratación severa por una frecuente diarrea, siendo los más afectados los lechones de marranas primerizas (Plonat y Bickhardt, 2001).

2.1.5 Situación epidemiológica de la resistencia a antibióticos de *Escherichia coli* productora de BLEE en la producción porcina

Los antibióticos se clasifican en dos grupos de acuerdo con el efecto que ejercen sobre los microorganismos: los agentes bactericidas matan a las bacterias y los bacteriostáticos detienen o ralentizan el crecimiento bacteriano. La denominación de antibiótico tiene un significado limitado en comparación al término antimicrobiano, ya que este último hace referencia a su efecto contra microorganismos en general tales como bacterias, virus, parásitos y hongos (Ferri *et al.*, 2015).

Las cefalosporinas de primera y segunda generación son usadas en medicina veterinaria en casos de mastitis, siendo el primer patógeno sospechoso el *Staphylococcus aureus*, el cual es controlado de manera eficiente (Hornish y Kotarski, 2002). Las cefalosporinas como ceftiofur o cefquinoma son de tercera y cuarta generación respectivamente, estas se usan exclusivamente en medicina veterinaria, su

administración es vía intramuscular; ceftiofur se usa en problemas respiratorios en ganado bovino y porcino, mientras cefquinoma se usa cuadros de mastitis en ganado bovino (Hornish y Kotarski, 2002).

Actualmente, en la producción animal se usan antibióticos con fines terapéuticos o profilácticos. La medicina veterinaria difiere de medicina humana ya que en veterinaria, sobre todo en animales de producción, se usan los tiempos de retiro del antibiótico es decir se debe considerar el tiempo entre la última aplicación del antibiótico y el momento del beneficio, estos tiempos son diferentes y dependen del antibiótico. Asimismo, se establece límites máximos de residuo de antibióticos en los alimentos de origen animal (músculo, grasa, hígado, riñón), tomando como referencia el Codex Alimentarius (Torres y Zaragaza, 2007; Codex Alimentarius, 2018).

Los límites máximos de residuos (LMR) en porcinos permitidos de ceftiofur en músculo, hígado, riñón y grasa son 1000, 2000, 6000 y 2000 ug/Kg, respectivamente, según el Codex Alimentarius (Codex Alimentarius, 2018).

Cuadro 2. Resistencias a antibióticos encontradas en enterobacterias aisladas de heces de cerdo.

Autor	Muestra	Resultados
Cajas (2020) Ecuador	Contenido cecal	De 347 aislados de <i>Escherichia coli</i> productora de BLEE (95% del total de muestras), 137 aislados fueron de contenido cecal (38%).
Marrero <i>et al.</i> (2017) Cuba	Hisopado rectal	De 41 aislados de hisopados rectales, 6 aislados fueron enterobacterias productoras de BLEE en granja (14.6%) y 2 en el matadero (4.8%).
Dohmen <i>et al.</i> (2015) Paises Bajos	Hisopado rectal	Tomaron 2388 hisopados rectales que fueron agrupados en 398 pooles de los cuales 107 fueron identificados

genotípicamente como enterobacterias productoras de BLEE (26.8%). Asimismo, de 142 de muestras de heces de trabajadores tomadas en 40 de granjas porcinas, 16 fueron identificados fenotípicamente como enterobacterias productoras de BLEE (6 %).

Randall <i>et al.</i> (2014) Reino Unido	Contenido cecal	De 637 muestras cecales colectadas en granjas, 149 fueron positivas a <i>Escherichia coli</i> productora de BLEE fenotípicamente (23.4%)
Geser <i>et al.</i> (2011) Suiza	Contenido cecal	De 59 muestras cecales colectadas en el matadero, 9 fueron positivas a <i>Escherichia coli</i> productora de BLEE genotípicamente (15.2%)
Ramos <i>et al.</i> (2013) Portugal	Contenido cecal	De 71 muestras cecales colectadas en el matadero, 35 fueron positivas a <i>Escherichia coli</i> productora de BLEE genotípicamente (49.3%)
Van Damme <i>et al.</i> (2017) Bélgica	Contenido cecal / amígdalas	De 96 muestras cecales y de amígdalas colectadas en el matadero, 72 fueron positivas a <i>Escherichia coli</i> resistente a cefotaxima (75%) y 45 fueron positivas a <i>Escherichia coli</i> resistente a cefotaxima (46.8%) respectivamente.

Fuente: Yarin (2023) (Elaboración propia)

2.2 *Escherichia coli*

2.2.1 Características generales

Escherichia coli pertenece a la familia Enterobacteriaceae, esta familia tiene un grupo heterogéneo y extenso de bacilos gramnegativo siendo consideradas parte del microbiota intestinal de animales y humanos (Carroll *et al.*, 2016). Es un cocobacilo Gram negativo, anaerobio facultativo, que fermenta una amplia gama de hidratos de carbono, posee una estructura antigénica compleja, y produce diversas toxinas (El Cuadro 2 muestra las características de *Escherichia coli*.) (Wiwanitkit, 2011; Carroll *et al.*, 2016).

Escherichia coli presenta de 5 a 10 flagelos en su superficie lo que se conoce como flagelación peritrica. Los flagelos tienen una longitud de 20 μm y un diámetro de 20nm y sirven para darle movilidad a la bacteria (Garrity *et al.*, 2005). Las fimbrias proporcionan la adhesividad a los tejidos del individuo según su tropismo, es una característica importante por lo cual hay varios tipos de adhesinas, siendo su subunidad la fimbrilina (Westerlund-Wikström y Korhonen, 2005).

Cuadro 3. Características generales de *Escherichia coli*

Parámetros	Características principales
Temperatura de crecimiento	37°C – 24h
pH	Resistente a pH ácidos
Tamaño	1-2 microns x 30-30 microns (1 micron = 0.001mm)
Factores de virulencia	Antígeno O (lipolisacárido), H (flagelar) y K (capsular), fimbrias
Toxinas	ETEC: Enterotoxina lábil, enterotoxina termoestable EHEC: Toxina similar a la Shiga (Stx) EAEC: Enterotoxina y citotoxinas secretoras

Fuente: Wiwanitkit (2011); Constable *et al.* (2017)

Clasificación taxonómica de *Escherichia coli* (Garrity *et al.*, 2005).

REINO: Bacteria

FILO: Proteobacteria

CLASE: Gammaproteobacteria

ORDEN: Enterobacteriales

FAMILIA: Enterobacteriaceae

GÉNERO: *Escherichia coli*

2.2.2 Estructura

La morfología de la familia Enterobacteriaceae está compuesta por la pared celular, membrana celular y estructuras internas, siendo las dos primeras antigénicas diferenciando a las especies en múltiples serotipos. La serotipificación es útil para el diagnóstico de enfermedades transmisibles causadas por un número limitado de serotipos (Straw *et al.*, 2006).

Los lipolisacáridos de la membrana externa (LPS) se denominan antígenos somáticos termoestables O (más de 150), los polisacáridos de la superficie celular forman una capsula y se denominan antígenos termolábiles K (más de 100), y las cepas móviles tienen proteínas flagelares que se extienden más allá de la pared celular denominadas antígenos H (más de 50) (Ryan *et al.*, 2011).

Los antígenos K son de mayor importancia por su patogenicidad y poder inmunogénico (Carroll *et al.*, 2016; García y Lobo, 2011).

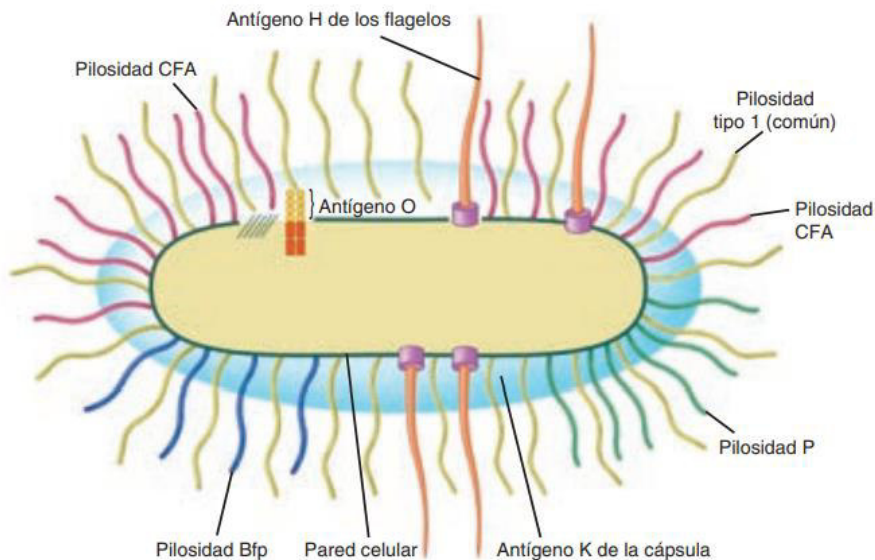


Figura 1. Estructura antigénica de *Escherichia coli*, el antígeno O contenido en polisacáridos (LPS), ubicado en la membrana externa de la pared celular, el antígeno H es una proteína flagelar y el antígeno K es un polisacárido de la capsula.

Fuente: Ryan *et al.* (2011)

2.2.3 Factores de virulencia según patotipos

La mayoría de las cepas de *Escherichia coli* no son patógenas y se encuentran a lo largo de los intestinos, sin embargo, ciertos serotipos tienen un papel importante en enfermedades intestinales y extraintestinales (Garrity *et al.*, 2005).

Los patotipos de *Escherichia coli* están caracterizados por compartir tipos de antígenos específicos, un serogrupo es un conjunto de cepas que comparten una variedad antigénica en este caso solo el antígeno O (lipopolisacárido), mientras los serotipos están representados por compartir antígeno O, y antígeno H a la vez e incluso antígeno K como se observa en la Figura 1 (Kaper *et al.*, 2010).

Los porcinos son susceptibles a diferentes patotipos de *Escherichia coli*, esto es determinado por los cambios de receptores que presenta el intestino con el cambio de edad. La gran mayoría de *Escherichia coli* que presentan genes de enterotoxinas también presentan genes de una adhesina fimbrial (Constable *et al.*, 2017).

Escherichia coli puede ser un excelente patógeno oportunista y se divide en 6 patotipos, siendo los patotipos intestinales: *Escherichia coli* enteropatógeno (EPEC), *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC), *Escherichiacoli* enterohemorrágica (EHEC) o *Escherichia coli* productora de toxina de Shiga (STEC), los patotipos extra intestinales son: *Escherichia coli* enteroinvasiva (EIEC), *Escherichia coli* enteroagregante (EAEC) y *Escherichia coli* adherente de forma difusa (DAEC), se observa en el Cuadro 4 (Garrity *et al.*, 2005 y Madigan *et al.*, 2016).

Los lechones destetados son susceptibles a los factores de virulencia (fimbrias) presentando como antígenos más frecuentes a F18 y F4 (K88), mientras los porcinos jóvenes son susceptibles al F5 (K99) y F6 (987P), siendo estos antígenos fimbriales propios de *Escherichia coli* enterotoxigénica (Plonat y Bickhardt, 2001). Durante la primera semana post destete el antígeno F18 (ETEC) afecta al lechon,

mientras el antígeno F4 afecta al lechón durante la primera y segunda semana post destete, siendo esta propia de *Escherichia coli* productora de Shigatoxina o toxina similar a la Shigatoxina (STEC o VTEC o EHEC) (Constable *et al.*, 2017).

Escherichia coli enteropatógena (EPEC), presenta diferentes tipos de serogrupos como O8, O138, O139, O141, O147, O149 y O157, estos presentan toxinas fimbriales específicas para el hospedador (F4, F5, F6 y F41), las cuales les permite fijarse a las vellosidades intestinales.

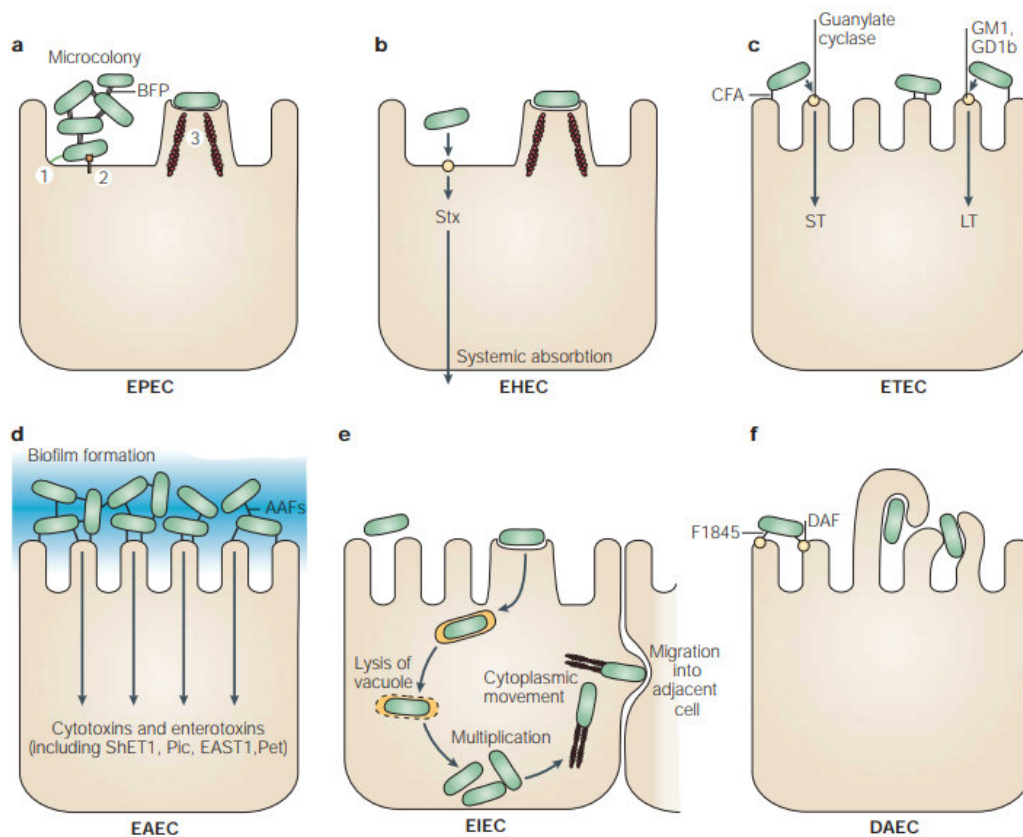


Figura 2. Esquema de los 6 patotipos de *Escherichia coli* en su interacción con los enterocitos.

Fuente: Kaper *et al.* (2010).

En la figura 2, se observa el esquema de los 6 patotipos de *Escherichia coli* y su interacción con los enterocitos. La *Escherichia coli* enteropatógena (a), se adhiere al enterocito del intestino delgado, EPEC destruye las microvellosidades produciendo la lesión característica “unión y borrado”, provocando trastornos citoesqueléticos que van acompañados de respuesta inflamatoria y diarrea. La

Escherichia coli enterohemorrágica (b), se adhiere al enterocito del colon produciendo la lesión característica “unión y borrado”, EHEC produce la toxina Shiga (Stx) y su absorción a nivel sistémico es potencialmente mortal. La *Escherichia coli* enterotoxigénica (c), se adhiere al enterocito del intestino delgado, ETEC produce enterotoxinas como: la termolábil y la termoestable, ambas inducen a una diarrea acuosa. La *Escherichia coli* enteroagregante (d), se adhiere al enterocito del intestino delgado y grueso, EAEC forma un biofilm grueso donde se producen enterotoxinas y citotoxinas secretoras. La *Escherichia coli* enteroinvasiva (e), se adhiere al enterocito del colon, EIEC lisa el fagosoma y se mueve a través de la célula migrando lateralmente por la membrana plasmática basolateral a la célula adyacente. La *Escherichia coli* adherente de forma difusa (f), se adhiere al enterocito del intestino delgado mediante las fimbrias, provocando un efecto de transducción de señales en los enterocitos, generando proyecciones celulares largas que envuelven a las DAEC.

2.2.4 Patogenia

Los lechones tienen mecanismos de defensa ante los microorganismos que actúan durante las primeras semanas de vida, los cuales son: la presencia de jugo gástrico, la inmunidad adquirida del calostro, los anticuerpos producidos por las placas de Peyer (IgA), la producción de moco a nivel intestinal que es estimulado por los alimentos altos en proteínas y las sustancias bactericidas inespecíficas de la leche materna (ejerce efecto lítico sobre algunas cepas de *Escherichia coli*) (García y Lobo, 2011).

La estrategia de infección de *Escherichia coli* es colonizar, multiplicarse y liberar sus enterotoxinas en la mucosa intestinal anterior, evitando los mecanismos de defensa del hospedador, daña el epitelio y produce la salida de líquido y electrolitos hacia el lumen intestinal dando como resultado la diarrea. Los mecanismos de defensa evadidos por *Escherichia coli* son: la motilidad intestinal, la presencia de anticuerpos y la competencia entre las bacterias que conforman la microbiota (López-Álvarez, 2010).

El lechón ingiere *Escherichia coli* enteropatógena (EPEC) post nacimiento, formando parte de la microbiota natural del yeyuno y el recto; sin embargo si *Escherichia coli* enteropatógena invade, prolifera y libera sus toxinas, en el duodeno generará colibacilosis entérica en el lechón. Esto es porque ciertas cepas que portan el antígeno F4 tienen la habilidad de adherirse a las células epiteliales del intestino delgado (García y Lobo, 2011).

La *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC) al producir y liberar enterotoxinas produce la secreción excesiva de fluidos. La toxina termoestable STa, se une al receptor epitelial de guanilil ciclasa y activa la guanilato ciclasa, que estimula la producción de GMP cíclico, los altos niveles de GMP cíclico en la célula inhiben el sistema de cotransporte de Na/Cl, reduciendo la absorción de electrolitos y agua del intestino. La toxina termoestable STa, se encuentra más activa en lechones menores de 2 semanas. La toxina termoestable STb, induce atrofia de las vellosidades en las asas intestinales del cerdo (Straw *et al.*, 2006).

De igual manera la toxina termolábil (LT), es una toxina compleja de alto peso molecular que se une a los receptores de los gangliosidos en la superficie de las células epiteliales intestinales y activa la subunidad A. Esta última activa la adenil ciclasa que estimula la producción de AMP cíclico dando como resultado una mayor secreción de Cl, Na, HCO₃ y agua a la luz intestinal. La secreción excesiva a nivel intestinal conducirá a la deshidratación, la acidosis metabólica y finalmente la muerte (Straw *et al.*, 2006).

A la necropsia, se observa el estómago aparentemente normal con contenido de leche coagulada, distensión intestinal con contenido líquido, moco, gas y partículas de leche coagulada. No se observa congestión a nivel intestinal, por lo cual se infiere que se trata de colibacilosis y no una enteritis por *Clostridium perfringens* (López-Álvarez, 2010).

En los porcinos afectados con la enfermedad de los edemas, se observa incoordinación muscular, parálisis parcial y ceguera; a la necropsia se observa edema en diferentes lugares como: el mesenterio, la submucosa del estómago, el colon, los párpados, los pulmones y el tejido subcutáneo del cuello; los ganglios linfáticos se encuentran aumentados de tamaño y edematizados. Además de observarse exceso de líquido seroso en cavidad peritoneal, pericárdica y pleural (López-Álvarez, 2010).

Cuadro 4. Patotipos intestinales de *Escherichia coli* en porcinos.

Patotipo	Denominación de la enfermedad	Enterotoxina/ Adhesinas	Principales signos clínicos	Lesiones
<i>E. coli</i> enteropatógeno (EPEC)	Diarrea por malabsorción	F4, F5, F6 y F41 Intimina	Diarrea, mala absorción	“Unión de la bacteria y borrado de las microvellosidades”
<i>E. coli</i> enterotoxigénico (ETEC)	Diarrea neonatal, Diarrea en lactación, Diarrea post destete	F5, F6 o F41 F18 toxina termoestable (ST) toxina lábil al calor (LT)	Diarrea por hipersecreción, anorexia	Dilatación e hiperemia del intestino delgado Congestión de mesenterio
<i>E. coli</i> productora de Shigatoxina (STEC o EHEC)	Enfermedad de los edemas	F4 / F18 toxina similar a Shiga (Stx2e)	Ataxia, postración, disnea, chillidos característicos	Edema (mesocolon, vesícula biliar, estómago, pulmón, cerebro, laringe) Presencia de fluido seroso en tórax y abdomen Enteritis catarral o hemorrágica

Fuente: Constable *et al.* (2017); Ramis *et al.* (2011)

Cuadro 5. Patotipos intestinales de *Escherichia coli* en humanos.

Patotipo	Patogenia	Signos clínicos en humanos
<i>Escherichia coli</i> enterohemorrágica (STEC/EHEC//VTEC)	Consumo de alimentos contaminados con <i>Escherichia coli</i> del serotipo O157, O26, O111, siendo su factor de virulencia Stx, uniéndose al glicolípido globotriaosilceramida (Gb3) y la subunidad A del enterocito del colon. La Stx producida en el colon viaja por el torrente sanguíneo hasta el riñón (ocluye las células endoteliales renales), también induce a la apoptosis de los enterocitos (Kaper <i>et al.</i> , 2010).	Diarrea no sanguinolenta a sanguinolenta, colitis hemorrágica, dolor abdominal intenso, vómitos sin fiebre, síndrome urémico hemolítico (SUH), insuficiencia renal aguda (niños), convulsiones, coma y muerte.
<i>Escherichia coli</i> enteropatogénica (EPEC)	<i>Escherichia coli</i> del serotipo O127 se une a los enterocitos y ocasionan cambios citoesqueléticos (acumulación de proteínas citoesqueléticas polimerizada- actina, vinculina, cortactina, talina, actinina) generando pedestales donde se adhiere <i>Escherichia coli</i> gracias a la intimina por medio del receptor de intimina traslocado (Tir), secretando sus enterotoxinas ocasionando secreción de iones activos, aumento de la permeabilidad intestinal, inflamación intestinal y pérdida del área de superficie de absorción	La diarrea infantil puede ocasionar una deshidratación grave y ser fatal. Los signos clínicos son: fiebre, vómitos y dolor abdominal. En adultos ocasiona una diarrea acuosa severa con moco sin sangre, náuseas, vómitos, calambres abdominales, dolor de cabeza, fiebre y

<p><i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica (ETEC)</p>	<p>(microvellosidades) (Kaper <i>et al.</i>, 2010).</p> <p><i>Escherichia coli</i> se adhiere a los enterocitos del intestino delgado, colonizándolo mediada por factores de colonización fimbriales (SFC) designados por antígeno del factor de colonización (CFA) y producción de toxinas, siendo la más prevalente la toxina termolábil (LT). La LT tiene actividad ADP- ribosil transferasa y transfiere ADP-ribosil de NAD a la subunidad alfa de la proteína G estimuladora, que regula la adenilatociclase. La estimulación permanente del adenilato ciclase conduce niveles alto de cAMP intracelular, activando a las quinasas dependientes de cAMP y la activación de los canales de cloruro de las células de la cripta secretora lo que conduce a la diarrea. También estimula la síntesis de prostaglandinas y el SN entérico, ambos estimulan la secreción y la inhibición de la absorción (Kaper <i>et al.</i>, 2010).</p>	<p>escalofríos.</p> <p>Diarrea del viajero: diarrea acuosa, fiebre baja, calambres abdominales, malestar general y náuseas.</p>
<p><i>Escherichia coli</i> enteroinvasiva (EIEC)</p>	<p><i>Escherichia coli</i> provoca efectos en la célula por medio del sistema de secreción de tipo III transmitido por plásmidos, este sistema secreta Ipa A, IpaB, IpaC e IpaD. IpaB da como</p>	<p>Similar a la Shigelosis con diarrea profusa o disentería, escalofríos, fiebre,</p>

	<p>resultado la apoptosis del enterocito por medio de señalización a los macrófagos, IpaC induce la polimerización de actina sin embargo IpaA induce la despolimerización de actina e IpaD desacopla la membrana plasmática celular del citoesqueleto de actina formando vacuolas de esta manera se extienden lateralmente de enterocito a enterocito (Kaper <i>et al.</i>, 2010).</p>	<p>dolor de cabeza, dolor muscular y calambres abdominales.</p>
<p><i>Escherichia coli</i> enteroagregante (EAEC)</p>	<p><i>Escherichia coli</i> se adhiere a las células Hep-2 en patrón autoagregativo (ladrillos apilados) en los enterocitos del intestino delgado y grueso mediada por las fimbrias de adherencia agregativa (AAF) secretando enterotoxinas y citotoxinas, afectando principalmente al colón.</p> <p>Una enterotoxina presente en muchas cepas es <i>Escherichia coli</i> ST enteroagregativa (EAST1) ocasionando una diarrea acuosa y toxina autotransportadora (Pet) con actividad enterotoxica y ocasiona cambio citoesqueleticos por la disgregación entre ellas (Kaper <i>et al.</i>, 2010).</p>	<p>Diarrea persistente en niños, ocasionalmente diarrea con sangre o diarrea secretora y vómitos.</p>
<p><i>Escherichia coli</i> adherente de forma difusa (DAEC)</p>	<p><i>Escherichia coli</i> presenta F1845 se une a los enterocitos ocasionando efecto citopático que se caracteriza por</p>	<p>Diarrea infantil, septicemia, Infecciones del</p>

el desarrollo de largas extensiones celulares que se envuelven alrededor de las bacterias, este efecto induce las enfermedades inflamatorias intestinales (Kaper <i>et al.</i> , 2010).	Tracto (ITU).	Urinario
---	---------------	----------

Fuente: Kaper *et al.* (2010); Rivas *et al.* (2015)

2.2.5 Epidemiología en humanos

Un estudio realizado en las comunidades periurbanas de Lima (Perú), entre setiembre del 2002 y julio del 2008, encontró ETEC en niños con y sin diarrea en un 5.3% y 4.3% respectivamente. En este estudio se tomaron 1129 muestras de heces de niños de 2 a 24 meses de edad que presentaron diarrea y 744 muestras de heces niños que no presentaron diarrea (control) (Rivera *et al.*, 2010).

Se encontró en mayor cantidad la toxina termolábil (LT) seguida de la toxina termoestable (ST) y finalmente la presencia de ambas toxinas. Esta prevalencia es baja comparada con otros estudios como el desarrollado en Nicaragua donde se reportó una prevalencia del 38% en niños menores de 2 años de edad; México con 33% en niños menores de 1 año de edad y Argentina con 18% en niños menores de 5 años de edad. En el estudio de Rivera, se encontró resistencia a antibióticos como ampicilina y cotrimaxazol con un 72 y 60% respectivamente, siendo estos resultados similares a lo encontrado en Argentina (75 y 64 %), Egipto (63 y 52 %) y México. (73 y 62 %) (Estrada *et al.*, 2005; Rivera *et al.*, 2010; Shaheen *et al.*, 2004).

2.3 Antibióticos betalactámicos

Los primeros grupos de antibióticos en ser comercializados por el sector farmacéutico fueron las penicilinas y cefalosporinas, y se ampliaron durante los siguientes años con los grupos monobactámicos, carbapenémicos, uniéndose finalmente los inhibidores de betalactamasas al formar un enlace covalente (Arnau *et al.*, 2002; Livermore, 2008).

2.3.1 Mecanismo de acción

Los betalactámicos son antibióticos bactericidas que se unen a enzimas (PBP: proteínas fijadoras de penicilina) como las transpeptidasas que inhiben el crecimiento bacteriano al interferir con la reacción de transpeptidación de la síntesis de la pared bacteriana (Katzung, 2014; Sumano, 2006). Las transpeptidasas son las enzimas encargadas de la transpeptidación entre dos aminoácidos (aa) de dos cadenas de peptidoglicanos, ensamblándose con otra cadena de peptidoglicano formando la pared bacteriana por medio de sus subunidades, la pared bacteriana está conformada por peptidoglicanos de ácido N-acetilmiramicino (NAM) y N-acetilglucosamina (NAG), estos le confieren la estabilidad osmótica, evitando su lisis por la presión osmótica intracelular (Arnau *et al.*, 2002; García *et al.*, 2011).

Para que el antibiótico actúe de manera efectiva es necesario que la bacteria se encuentre en fase de crecimiento celular debido a que en esta fase se da la síntesis de la pared celular (Katzung, 2019; Kong *et al.*, 2010).

2.3.2 Clasificación y estructura química

2.3.2.1 Penicilina

Presentan en su estructura un anillo betalactámico y un anillo tiazolidínico, ver figura 3 (Suárez y Gudiol, 2009).

2.3.2.2 Cefalosporinas

Presentan en su estructura un núcleo cefémico conformado por el anillo betalactámico y anillo dihidrotiacínico con dos cadenas laterales. Se clasifican por generaciones que han ido mejorando su capacidad farmacocinética y actividad antibacteriana (Arnau *et al.*, 2002).

Las cefalosporinas son eficientes para grampositivos y gramnegativos, las de primera generación actúan mejor contra grampositivos mientras las siguientes generaciones actúan mejor contra los gramnegativos, ver Figura 3 (Arnau *et al.*, 2002).

2.3.2.3 Carbapenémicos

Representado por imipenem y meropenem, poseen un núcleo carbapenémico el cual contiene un anillo betalactámico y un átomo de azufre en comparación con el núcleo cefémico, lo que les confiere una actividad antimicrobiana de mayor espectro (grampositivos, gramnegativos y anaerobios) (Arnau *et al.*, 2002). Se recomienda usar este grupo de betalactámicos cuando el tratamiento con cefalosporinas es ineficaz, ver Figura 3 (Vallano *et al.*, 2002).

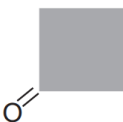
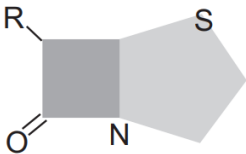
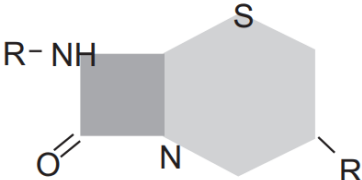
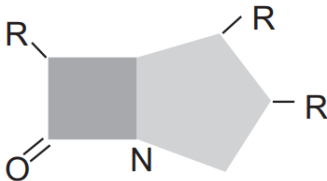
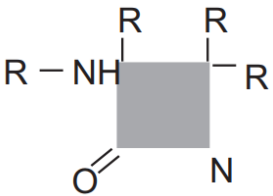
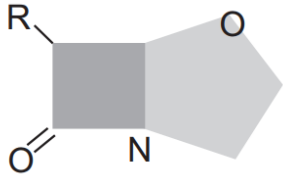
2.3.2.4 Monobactámicos

Representado por el aztreonam, al presentar solo un anillo betalactámico su actividad antimicrobiana se enfoca solo en gramnegativos y no en grampositivos, ni en anaerobios, ver Figura 3 (Arnau *et al.*, 2002; Hornish y Kotarski, 2002).

2.3.2.5 Inhibidores de betalactamasas

Dentro de los medicamentos que trabajan como inhibidores de las betalactamasas tenemos: el sulbactam, el ácido clavulánico y el tazobactam. Las betalactamasas son enzimas que poseen un sitio activo con capacidad de interactuar con betalactámicos, hidrolizando el anillo betalactámico lo cual provoca un compuesto carente de actividad antibacteriana. Los inhibidores de betalactamasas presentan un anillo betalactámico que cuenta con un anillo oxazolidínico, estos se unen a las betalactamasas y de esta manera los betalactámicos actúan sobre las bacterias (Arnau *et al.*, 2002; Vallano *et al.*, 2002).

Cuadro 6. Estructuras químicas de las 4 familias de los antibióticos betalactámicos

 Anillo betalactámico	Anillo secundario	Núcleo del betalactámico	Grupo antibiótico
	Anillo tiazolidínico	Ácido 6-aminopenicilánico	Penicilinas
	Anillo dihidrotiacínico	Ácido 7 a-cefalosporínico	Cefalosporinas
	Anillo pirrolínico	Carbapenemo	Carbapenmas
	Ninguno	Monobactamo	Monobactámicos
	Anillo oxazolidínico	Clavamo / oxapenamo	Ácido Clavulánico

Fuente: Suarez y Gudiol, (2009)

2.4 Resistencia a antibióticos

2.4.1 Definición

La resistencia a antibióticos es la capacidad de la bacteria de ser refractaria a los efectos de los antibióticos ya sean bactericidas o bacteriostáticos (Jacoby *et al.*, 2005). Uno de los problemas en los sistemas productivos es la introducción de nuevos antibióticos los cuales son usados de manera inadecuada (ya sea como promotores de crecimiento, dosificación inadecuada (subdosis) o tratamientos que no se terminan de dar), todo esto tiene como consecuencia la resistencia a antibióticos, debido a que las bacterias responderán a esta presión selectiva con la aparición de mecanismo de resistencia (Aminov, 2010), como la mutación de genes que evita el efecto del fármaco sobre esta o la adquisición de genes de resistencia transferidos de otras bacterias (Torres y Zarazaga, 2007).

2.4.2 Tipos

La resistencia natural o intrínseca hace referencia a propiedades innatas de la bacteria, las bacterias gramnegativas a diferencia de las grampositivas, presenta membrana celular compuesta de lipopolisacáridos y proteínas brindándole permeabilidad no selectiva pero el tamaño de partículas que pueden ingresar es pequeño impidiendo que algunos antibióticos ingresen (Quinn, 2002).

La resistencia adquirida hace referencia a las bacterias que han desarrollado mecanismos para contrarrestar los efectos de los antibióticos sobre ellas, transmitiendo los genes multirresistentes a los antibióticos, a otras bacterias de forma vertical de generación en generación o de forma horizontal, esto es gracias a los plásmidos (transposones e integrones), los cuales integran y expresan los genes de resistencia a los antibióticos (González *et al.*, 2004; López *et al.*, 2015).

2.4.3 Mecanismo genético de resistencia a antibióticos

2.4.3.1 Mutación de la genética bacteriana

La mutación se debe a errores en el proceso de replicación de ADN, esta alteración de la secuencia de bases de los ácidos nucleicos se transmite de manera vertical, afectando los requerimientos

nutricionales, morfología de la bacteria u ocasionando resistencia a antibióticos (Lewin, 2000). Este tipo de mutación puede darse debido a la exposición de una bacteria a un antibiótico, confiriendo a su progenie genes mutantes de resistencia (López *et al.*, 2015).

2.4.3.2 Recombinación genética o intercambio genético

La recombinación genética es cuando se combinan genomas de diferentes individuos, mediante mecanismos específicos para que esta combinación sea efectiva. Los mecanismos son transformación, transducción y conjugación (Murray, 2003). Los mecanismos genéticos para la transferencia de genes de resistencia son mediante plásmidos, transposones, integrones y casetes genéticos. El plásmido F de *Escherichia coli* es el encargado de codificar proteínas para que se realice la conjugación, siendo este un punto clave para la resistencia a antibióticos (González *et al.*, 2004).

2.4.4 Mecanismo bioquímico de resistencia a antibióticos

Se conocen tres mecanismos de resistencia los cuales son: la inactivación enzimática por betalactamasas, disminución de la permeabilidad de la membrana externa de la bacteria y baja afinidad de unión con el PBP; siendo el primero el mecanismo de resistencia más significativo, denominando a las enterobacterias como productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) (García *et al.*, 2011; López *et al.*, 2006).

2.4.4.1 Inactivación enzimática

La producción de betalactamasas en *Escherichia coli* es codificada por plásmidos (constitutiva) o de manera cromosómica (inducible, al estar expuesta al antibiótico), se encuentran localizadas en el espacio periplásmico de la membrana celular bacteriana. Las betalactamasas tienen como función hidrolizar el anillo betalactámico, de esta manera se inactiva el mecanismo de acción del antibiótico betalactámico (Arnau *et al.*, 2002; Livermore, 2008).

Las betalactamasas se dividen en 4 clases A, B y C; siendo de importancia las de clase A porque hidrolizan el anillo betalactámico de penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos por ello se les denomina betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (López *et al.*, 2006).

Las betalactamasas de clase B no son estructuralmente similar a las Proteínas Fijadoras de Penicilina (PBP), son enzimas dependientes de zinc capaces de romper el anillo betalactámico, mientras las betalactamasas de clase C presentan actividad ante las cefalosporinas y no son inhibidas por ácido clavulánico (López *et al.*, 2006).

2.4.4.2 Impermeabilización de la membrana

Este mecanismo de resistencia es propio de bacterias gramnegativas, su membrana celular está conformada por una capa lipolisacárida en el exterior, y una capa fosfolipídica en el interior. Las porinas (proteínas transmembrana) son las encargadas del paso de nutrientes u otras moléculas dentro de la bacteria (Suárez y Gudiol, 2009).

Para que el antibiótico betalactámico ingrese a la bacteria por medio de las porinas debe presentar una carga eléctrica zwitteriónica y un bajo peso molecular, el mecanismo de resistencia que han desarrollado estas bacterias son: disminuir el número de porinas o modificar su estructura para dificultar el ingreso de los antibióticos o enlentecer su ingreso (Arnau *et al.*, 2002).

2.4.4.3 Alteración del sitio diana

Este mecanismo de resistencia se ha observado más en bacterias grampositivas, hay una disminución del número de Proteínas Fijadora de Penicilinas (PBP) o una modificación en su estructura del PBP, disminuyendo la afinidad con el antibiótico (Arnau *et al.*, 2002; Suárez y Gudiol, 2009).

2.5 Importancia en salud pública

En los últimos años, se ha observado un aumento de la resistencia de las enterobacterias que presentan los genes productores de BLEE, siendo resistentes a las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima y ceftazidima) y monobactámicos (aztreonam) (Dalela, 2012).

2.5.1 Situación de la resistencia a antibióticos de *Escherichia coli* productora de BLEE en salud pública

En la actualidad la resistencia bacteriana es un problema de salud pública, ocasionando tratamientos ineficaces con pronósticos no favorables, y aumentando el costo del tratamiento (Gómez *et al.*, 2011).

En Inglaterra (1945), se reportó numerosos brotes de diarrea infantil en niños, causados por EPEC, estos casos han desaparecido en los países industrializados. Sin embargo, en países en vía de desarrollo EPEC es la principal causa de diarrea infantil potencialmente mortal (Kaper *et al.*, 2010).

Las enterobacterias resistentes (productoras de BLEE) producen infecciones, constituyendo una amenaza en medicina humana y veterinaria, la cual conduce al fracaso de los tratamientos, ocasionando costos elevados y una mayor mortalidad. Los pacientes más susceptibles son los oncológicos y aquellos que han recibido algún tipo de trasplante (Marrero *et al.*, 2017; Golzarri *et al.*, 2019).

La bacteria aislada con mayor frecuencia en casos de infección de las vías urinarias en humanos es *Escherichia coli* llegando al 90%, presentando signos como polaquiuria, disuria, hematuria y piuria; afectando a la vejiga o al riñón debido al antígeno O el cual facilita la colonización (Carroll *et al.*, 2016). Con el tiempo este microorganismo adquirió factores de resistencia mediados por plásmidos que codifican resistencia a antibióticos betalactámicos, fluoroquinolonas y amino glucósidos (Gniadkowski, 2001).

Las cefalosporinas han sido usadas en tratamientos de infecciones serias del tracto respiratorio y tracto urinario en medicina humana, las cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación son administradas vía oral, se usan cefalosporinas de cuarta generación como tratamiento en infecciones donde la cefalosporina de primera, segunda y tercera generación son resistentes (Hornish y Kotarski, 2002).

La *Escherichia coli* es una enterobacteria presente en el tracto gastrointestinal de humanos y animales, la cual tiene la capacidad de adquirir y preservar genes de resistencia a antibióticos (Murray, 1997). Asimismo, *Escherichia coli* es un patógeno humano importante; aproximadamente el 80% de las infecciones del tracto urinario (ITU) que ocurren a nivel mundial están asociadas a esta bacteria (Russo y Johnson, 2003; Vincent *et al.*, 2010), usando con frecuencia los β -lactámicos para el tratamiento (Manges *et al.*, 2007; Paterson *et al.*, 2001).

Escherichia coli productora de betalactamasas de espectro extendido, ha sido reportada en granjas de producción porcina y mataderos en Cuba (2017), determinándose una prevalencia de 14.6 y 4.8%, respectivamente (Marrero *et al.*, 2017).

A nivel mundial Países bajos dio una prevalencia de 6 % de *Escherichia coli* productora de BLEE siendo similar a otro estudio cuya población estudiada eran personas que laboraban en granjas de producción porcina (Dohmen *et al.*, 2015), coincidiendo con prevalencias de estudios que se realizaron en Francia con 6%, Suiza con 5.8 %, estas prevalencias son menores a las encontradas en países como: China 50%, Egipto 63% y Tailandia con 65.7% (Valenza, 2013). Otro estudio realizado en Alemania, tomando como muestras heces e hisopados nasales de los trabajadores de la granja de producción porcina, se encontró una prevalencia de 61% en enterobacterias productoras de BLEE (Fischer *et al.*, 2016).

Las enterobacterias productoras de BLEE presentes en heces de animales que serán beneficiados representan un riesgo, ya que podrían contaminar las canales durante el proceso de beneficio. Estas canales luego de ser trozadas son productos que son destinados al consumo humano, pudiendo ser los consumidores colonizados por las enterobacterias productoras de BLEE (Geser *et al.*, 2011).

El cerdo actúa como un reservorio de enterobacterias productoras de BLEE que pueden transmitirse a los humanos a través del contacto directo o la ingestión de derivados de carne contaminada (Chah *et al.*, 2017). La contaminación de las carcasas con contenido intestinal, el cual contiene las enterobacterias patógenas, suele ocurrir durante el beneficio del animal. La transmisión de tipo alimentaria se produce al consumir carne poco cocinada o contaminada (Wiwanitkit, 2011).

En Bélgica un estudio determinó una prevalencia de 10% de *Escherichia coli* productora de BLEE en heces de cerdos tomadas durante el beneficio, que presentó el mismo perfil genético de 3 muestras de heces y 6 muestras de tonsilas de cerdo, esto representa un riesgo de contaminación de la carne que va para consumo humano. (Van Damme *et al.*, 2017).

La presencia de porcinos portadores de *Escherichia coli* productoras de BLEE en el sacrificio muestra grandes diferencias según la zona geográfica, que va desde 4.8% en Cuba, 15.2% en Suiza, 23.4% en Reino Unido, 34.3% en Países bajos, 49.3% en Portugal y 75% en Bélgica. Todos estos estudios realizados a partir de muestras de heces de cerdos (Geser *et al.*, 2011; Ramos *et al.*, 2013; Randall *et al.*, 2014; Marrero *et al.*, 2017; Van Damme *et al.*, 2017).

Un estudio realizado en Nigeria (2017), determinó la frecuencia de diferentes enterobacterias productoras de BLEE reportadas a partir de hisopados rectales tomados en aves y cerdos antes del beneficio. Las cuatro especies de enterobacterias productoras de BLEE identificadas fueron: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp* y *Providencia spp*.

III MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Lugar de ejecución y periodo de duración

El muestreo se realizó en un matadero de categoría 3 de Lima Metropolitana. Las muestras, para su procesamiento fueron trasladadas en condiciones de refrigeración al Laboratorio de Salud Pública y Salud Ambiental de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. El presente trabajo tuvo una duración de 7 meses y se realizó durante el año 2022.

3.2 Selección y tamaño de muestra

3.2.1 Análisis microbiológico

Los animales de los cuales se tomaron las muestras provenían de granjas de crianza intensiva. La toma de muestra se realizó en la etapa de evisceración del proceso del beneficio. Se obtuvo 120 muestras de heces de cerdos de la porción del colon descendente positivas a *Escherichia coli*, este número se obtuvo mediante la fórmula de "Estimación de proporciones para poblaciones infinitas", considerando una prevalencia de 50%, a un nivel de confianza del 95%.

$$n = \frac{Z^2 p q}{d^2}$$

Donde:

n: Tamaño de muestra = 97 positivas a *E. coli*

z: Nivel de confianza para 95% = 1.96

p: Prevalencia = 0.5

q: 1-p = 0.50

d: 0.1

Se obtuvo un tamaño de muestra de 97 muestras de heces positivas a *E. coli* como mínimo. Sin embargo, se analizaron 120 muestras de heces positivas a *E. coli*. El diseño del muestreo fue sistemático tomándose una muestra cada 20 carcasas.

3.3 Materiales

- Materiales usados durante el muestreo: hisopos estériles, agua peptonada tamponada (APT), caja térmica, geles refrigerantes, gradillas, guantes de látex, cofia, mascarilla, casco.
- Materiales usados en el laboratorio: Placas Petri estériles, tubos de ensayo estériles, viales, matraces, tips, pipetas de 5 y 10 ml, pipetas, espátula de Digrafsky, gradillas, mechero, guantes, mascarillas y gorros.
- Equipos del laboratorio: incubadora marca INCUCCELL a 37°C, autoclave marca EFE modelo MB 700, estufa marca MEMMERT modelo TV 15U, Densitómetro marca BIOSAN modelo DEN – 1B (intervalo de 0.3-15 McF (Unidades Mc Farland) y longitud de onda 565 ± 15 nm), Destilador de agua marca GFL 2002, Homogenizador marca THERMOLYNE SYBRON M37615 Max Mix II, Micropipeta EPPENDORF de 100 – 1000 μ l

Homogenizador THERMOLYNE SYBRON M37615 Max Mix II, Mechero Bunsen
Refrigeradora marca COLDEX, congeladora marca COLDEX.

- Medios de cultivo y reactivos: Agar Tripticasa de Soya marca Liofilchem, Agar MacConkey marca Liofilchem, Agar Hierro tres azucres (TSI) marca Liofilchem, Agar Lisina Hierro (LIA) marca Liofilchem, Citrato de Simmons marca Merck, Caldo Urea marca Merck, Medio SIM marca Merck y reactivo de Kovacs marca Acumedia, Caldo Tripticasa de Soya (TSB) marca Liofilchem, Glicerol al 50% marca Liofilchem y agar HiCrome™ *E. coli* marca HiMedia.

3.4 Procesamiento de la muestra

3.4.1 Recolección de muestras

Los animales a muestrear se identificaron con una marca en la oreja (la marca fue diferente para hembra y macho), esto se realizó luego del pelado, antes de la evisceración. Durante la etapa de evisceración, una vez que el animal identificado con la marca llegaba, se procedía a tomar la muestra de heces de la porción descendente del colon. Se registró también el peso, sexo y granja de procedencia. Las muestras de heces se colocaron en tubos de ensayo que contenían 10ml de Agua Peptonada Tamponada (APT). Los tubos se colocaron dentro de una caja térmica con geles refrigerantes para que se mantenga una temperatura de 4°C hasta su llegada al Laboratorio de Salud Pública y Salud Ambiental de la FMV-UNMSM, donde se incubó por 12 h para proceder a realizar las diluciones (Geser *et al.*, 2011; Van Damme *et al.*, 2017).

3.4.2 Identificación bacteriana

Se realizaron las diluciones de las muestras de heces hasta 10^{-5} , las muestras fueron diluidas en 90 ml de APT formando la dilución 10^{-1} , de este tubo se extrajo 1 ml que fue diluido en 9 ml de APT formando la dilución 10^{-2} , se realizó el mismo procedimiento hasta obtener la dilución 10^{-5} . Posteriormente se sembró 0.1ml de cada una de las diluciones en agar MacConkey con ayuda de

espátula de Digrafsky y se incubó a 37°C durante 18 a 24 h. Se seleccionaron aleatoriamente dos colonias, estas presentaron coloración rosada-fucsia, aspecto característico de *Escherichia coli* (Chah *et al.*, 2017). Posteriormente, se realizó un subcultivo de las dos colonias sospechosas en agar TSA y se incubó a 37°C por 18 a 24 h para finalmente realizar las 5 pruebas bioquímicas TSI, LIA, Citrato de Simmons, Caldo Urea y Medio SIM (Winn *et al.*, 2018). Para realizar las pruebas bioquímicas, se hizo una picadura con un asa recta en el centro del tubo hasta el fondo y se sembró en la superficie inclinada (pico de flauta) del agar TSI, agar LIA y Citrato de Simmons. Mientras, que en el tubo que contenía el medio SIM, se sembró con un asa recta de manera perpendicular en el centro hasta el fondo, finalmente para la siembra del caldo Urea se tomaba una colonia con el asa la cual fue introducida en el tubo y por medio de agitación se colocaba la colonia. Todas las pruebas bioquímicas fueron incubadas en la estufa a 37°C por 18 a 24h.

Cuadro 7. Pruebas bioquímicas para la identificación de *Escherichia coli*

Pruebas bioquímicas	Resultados
Agar Hierro tres azucares (TSI)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fermentación de Glucosa Sacarosa y Lactosa: coloración amarilla 2. Producción de gas: positivo 3. Producción de H₂S: negativo
Agar Hierro lisina (LIA)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presencia de Lisina descarboxilasa: positivo-coloración violeta 2. Producción de H₂S: negativo 3. Producción de gas: negativo
Citrato de Simmons	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presencia de citrato permeasa: negativo- mantiene coloración verde
Caldo urea	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hidroliza urea: negativo- mantiene coloración rosado claro

Medio SIM	<ol style="list-style-type: none"> 1. Producción de H₂S: negativo – coloración transparente 2. Indol: Reactivo de Kovacs – positivo, presencia del anillo fucsia 3. Movilidad: positivo-turbidez
-----------	--

Fuente: Winn *et al.* (2018)

Escherichia coli es una bacteria positiva a pruebas como indol y lisina descarboxilasa, además fermenta el manitol, produce gas a partir de glucosa y es oxidasa negativa. Para la confirmación final de *Escherichia coli*, las muestras positivas a las bioquímicas fueron sembrada en agar HiCrome™ *Escherichia coli* (observándose las colonias de color azul-verdoso). Posteriormente, las colonias de *E. coli*, fueron colocadas en caldo TSB (500 ul) por 4 horas luego de los cual se agregó glicerol al 50%, y se llevaron a congelación. Posteriormente, las colonias criopreservadas fueron sembradas en agar TSA (37°C por 18 a 24 h) para realizar los antibiogramas (FDA, 2020).

3.4.3 Identificación fenotípica de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE)

Los ensayos de susceptibilidad se realizaron de acuerdo con el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, 2017), este método indicado por la CLSI presenta una sensibilidad y especificidad del 100% (Lezameta *et al.*, 2010). Para la detección inicial se realizó la prueba de Difusión del disco en agar, donde se colocó colonias en un tubo con suero fisiológico hasta llegar a 0.5 de la escala de Mac Farland (1.5×10^8 UFC/ml), luego se introdujo un hisopo estéril y se realizó la siembra en agar Mueller Hinton (duplicado por muestra). Se colocaron los discos de antibiótico (cefotaxima (CTX) 30 µg, cefpodoxima (PX) 30 µg, ceftazidima (CAZ) 30 µg, ceftriaxona (CRO) y aztreonam (ATM) 30µg, cefotaxima- ácido clavulánico (CTL) 30/10 µg y ceftazidima-ácido clavulánico (CAL) 30/10 µg)) de manera equidistante, estos se incubaron durante 18 horas a 37°C (CLSI, 2017).

Los halos de inhibición fueron interpretados siguiendo los puntos de corte propuestos por el CLSI (2017), y se denominaron como: resistente, intermedio y sensible. La confirmación de BLEE se determinó mediante la diferencia de discos de CAL con CAZ y CTL con CTX, obteniendo 5 mm por encima de los halos de inhibición, sin haber usado el inhibidor de BLEE (Ácido clavulánico) (Lezameta *et al.*, 2010; CLSI, 2017).

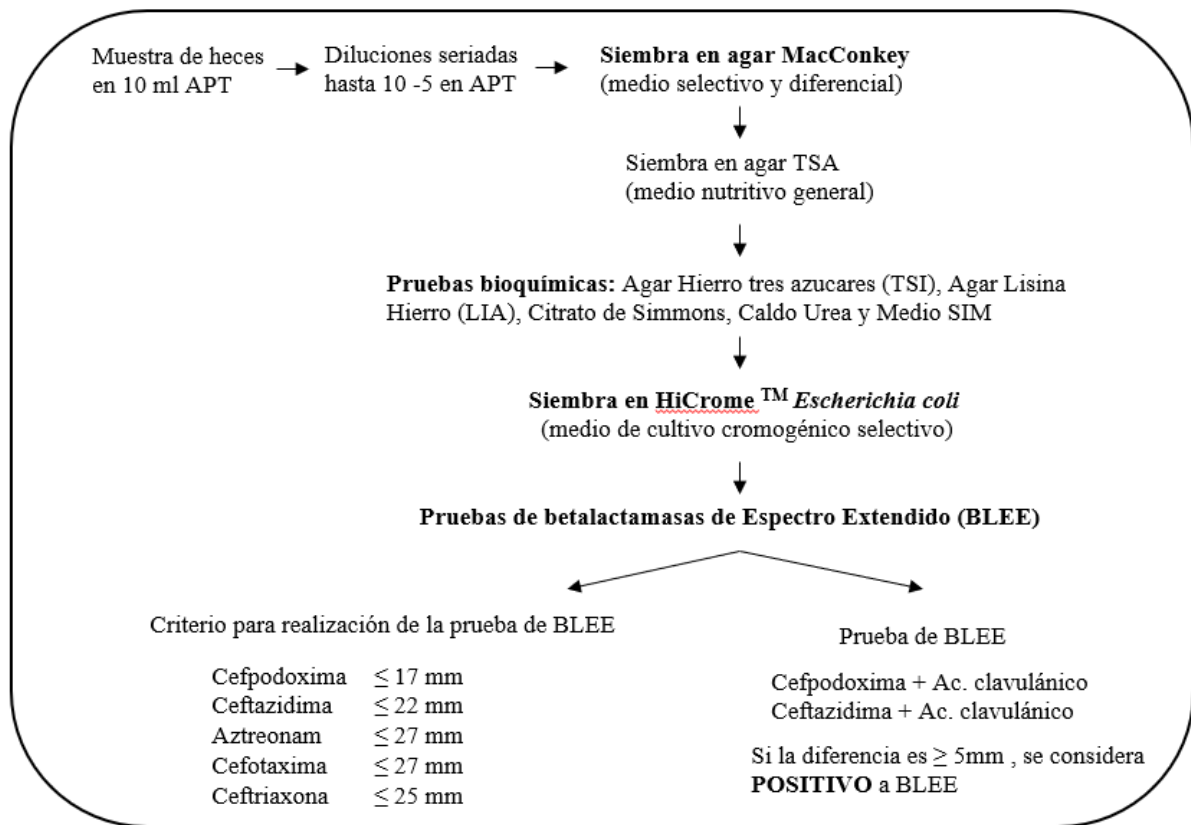


Figura 3. Resumen de la metodología usada en el presente estudio para la detección BLEE

Fuente: Yarin (2023) (Elaboración propia).

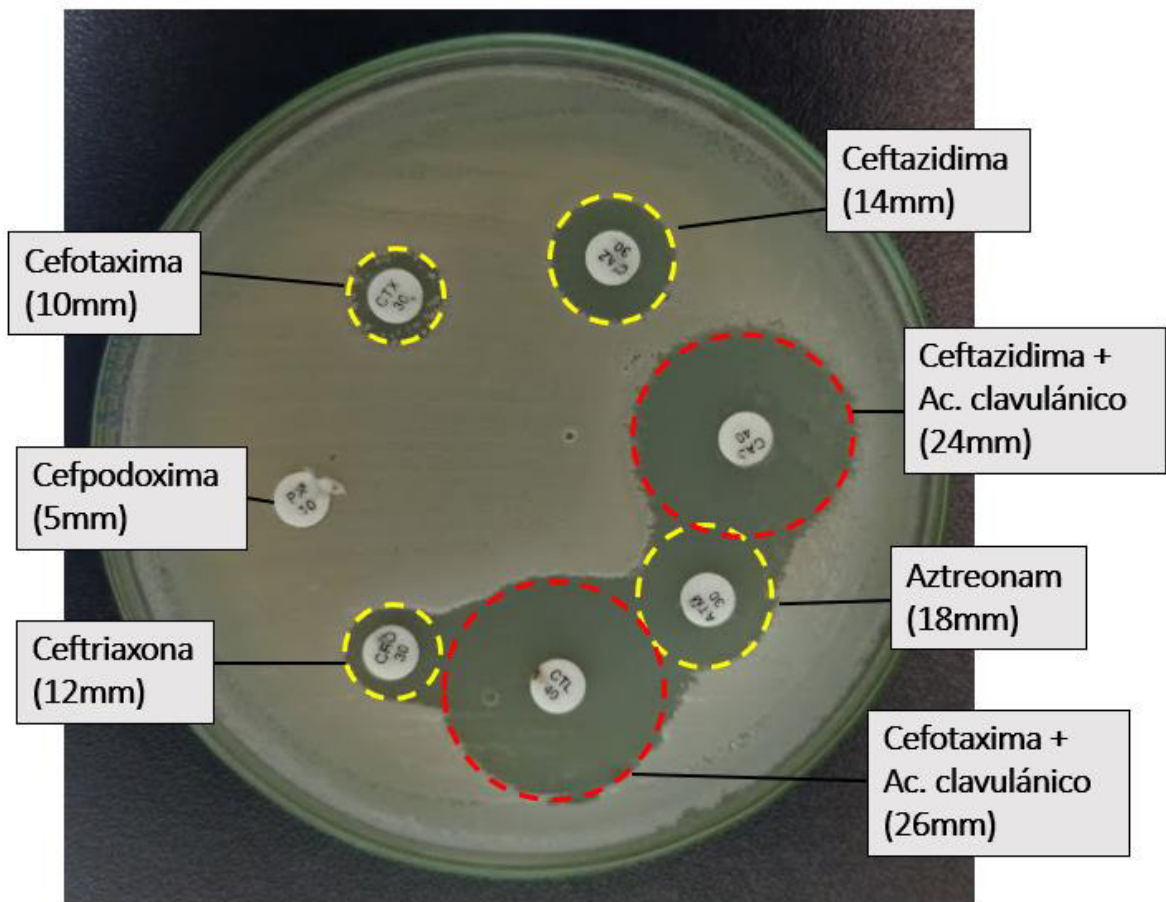


Figura 4. Detección fenotípica de resistencia a betalactámicos en cepas de *Escherichia coli* de la muestra 46A

ATM: aztreonam, CTL: cefotaxima- ácido clavulánico, PX: Cefpodoxima, CAL: ceftazidima- ácido clavulánico, CRO: ceftriaxona, CAZ: ceftazidima, CTC: cefotaxima

3.4.4 Método de Difusión del disco en agar

El CLSI recomienda este método mediante la técnica de Kirby Bauer, donde identificamos la sensibilidad o resistencia de los discos de antibióticos mediante la medida de los halos formados (Cuadro 1). Los discos de antibióticos usados son cefotaxima (CTX) 30 µg, cefpodoxima (PX) 30 µg, ceftazidima (CAZ) 30 µg, ceftriaxona (CRO) y aztreonam (ATM) 30, los resultados obtenidos al

realizar la medición nos permiten sospechar si la muestra de *Escherichia coli* es productora de BLEE (CLSI, 2017).

Cuadro 8. Tamaño de los halos de los betalactámicos según CLSI.

Antibióticos	Tamaño del halo
cefotaxima (CTX)	≤ 27 mm
cefpodoxima (PX)	≤ 17 mm
ceftazidima (CAZ)	≤ 22 mm
ceftriaxona (CRO)	≤ 25 mm
aztreonam (ATM)	≤ 27 mm

Fuente: CLSI (2017)

3.4.5 Confirmación de BLEE

Según el CLSI (2017), la diferencia de la medida del halo de los discos de antibióticos solos y en combinación con el inhibidor de betalactamasas debe ser ≥ 5 mm para confirmar que se trata de *Escherichia coli* productora BLEE para los antibióticos usados en el presente estudio (cefotaxima, ceftazidima, cefotaxima – ácido clavulánico y ceftazidima - ácido clavulánico).

3.5 Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado en base a las variables colectadas (peso, sexo, granja y presencia o ausencia de *Escherichia coli* productora BLEE), se utilizó hojas de cálculo de Microsoft Excel. Posteriormente, se utilizó el software estadístico STATA para determinar la asociación estadística entre las variables mediante la prueba de Chi-cuadrado.

IV RESULTADOS

Las 120 cepas de *Escherichia coli* identificadas microbiológicamente, por medio de pruebas bioquímicas, el 5% (6/120) fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Se obtuvo el 83.3% (5/6) y el 16.7% (1/5) en machos y hembras respectivamente de cepas positivas a BLEE. Las 120 cepas de *E. coli* aisladas de las muestras de heces pertenecen a porcinos procedentes de 8 granjas.

Los porcentajes de cepas de *Escherichia coli* y de *Escherichia coli* productoras de BLEE aisladas de heces de cerdos según las granjas de procedencia (1-8), se observa en el cuadro 9.

Cuadro 9. Porcentaje de *Escherichia coli* productora de BLEE según las granjas de procedencia.

Numeración de la granja	Porcentaje de <i>Escherichia coli</i> (%)	Porcentaje de <i>Escherichia coli</i> productoras de BLEE (%)
Granja 1	4% (5/120)	0%
Granja 2	43% (52/120)	50% (3/6)
Granja 3	14% (17/120)	16.67% (1/6)
Granja 4	18% (21/120)	16.67% (1/6)
Granja 5	4% (5/120)	0%
Granja 6	2% (2/120)	16.67% (1/6)
Granja 7	5% (6/120)	0%
Granja 8	10% (12/120)	0%
Valor de p		0.858

El cuadro 10 muestra el diámetro de los halos de inhibición aislado de las cepas de *Escherichia coli* según la CSLI (2017). Se realizó la prueba confirmatoria con el método de doble disco para determinar si las cepas son productoras de BLEE.

En los antibiogramas, se consideraron resistentes y sospechosos de ser *Escherichia coli* productoras de BLEE siempre y cuando sus halos de inhibición sean menores a lo indicado en el cuadro 8. Se confirmaron que las seis cepas de *Escherichia coli* fueron positivas a BLEE debido a que la diferencia entre CTL-CTX o CAL- CAZ es mayor a 5mm como se observa en el cuadro 10.

Cuadro 10. Detección fenotípica de *Escherichia coli* productora de betalactamasas según el diámetro de sus halos de inhibición.

N°	Método de tamizaje para detección de BLEE					Test confirmatorio de BLEE		
	ATM (mm)	PX (mm)	CRO (mm)	CAZ (mm)	CTX (mm)	CTL (mm)	CAL (mm)	CTL-CTX CAL- CAZ
22A	30	26	30	30	26	36	24	≥ 5
46A	18	5	12	14	10	26	24	≥ 5
69A	20	5	14	18	10	32	30	≥ 5
175B	36	26	32	18	25	36	30	≥ 5
203A	36	30	32	18	24	34	32	≥ 5
211A	18	5	12	16	5	30	30	≥ 5

ATM: aztreonam, CTL: cefotaxima-ácido clavulánico, PX: Cefpodoxima, CAL: ceftazidima - ácido clavulánico, CRO: ceftriaxona, CAZ: ceftazidima, CTC: cefotaxima

V DISCUSIÓN

La resistencia a los antibióticos es un problema a nivel mundial el cual se viene estudiando desde hace muchos años. Sin embargo, el número de géneros de bacterias resistentes, las zonas geográficas afectadas y la amplitud de microorganismos que van adquiriendo estos mecanismos de resistencia se vienen incrementando (Marshall y Levy, 2004). Este aumento de microorganismos como aquellos productores de BLEE y de otros genes de resistencia, se producen debido a la falta de control y al uso de antibióticos de manera indiscriminada, como sucede con las cefalosporinas de amplio espectro que son usadas en la producción porcina en infecciones respiratorias severas (Sandoval, 2018).

En nuestro estudio encontramos que el 5% (6/120) de cepas de *Escherichia coli* aisladas fueron productoras de BLEE. Se ha hallado una baja frecuencia en comparación con lo encontrado por otros investigadores como Marrero *et al.* (2017) en Cuba, quienes determinan una frecuencia de 19.51% (8/41), ellos atribuyen este valor al consumo de medicamentos como promotores de crecimiento y a la deficiente bioseguridad que existe en las granjas como: limpieza y desinfección, suministro de piensos, agua y equipos, personal y visitantes, compra de animales y semen, etc. (Collineau *et al.*, 2017), esto

probablemente se deba a que en Perú por lo general el uso de este antibiótico, a pesar de no estar restringido, se utiliza en infecciones respiratorias y no como promotor de crecimiento. Asimismo, bien ambos países tienen una situación epidemiológica similar, como es la falta de reportes de la presencia de *E. coli* productoras de BLEE a nivel de mataderos.

Los resultados obtenidos en este estudio son similares a los reportados en países europeos como Holanda, ellos indican que el porcentaje de resistencia a cefotaxima se incrementó, de 0.7% en el año 2005 a 3.7% en el año 2009, habiendo disminuido este a 1.7% para el año 2011. Esta disminución se debe a las medidas tomadas en el año 2006 por la Comisión Europea, quienes diseñaron estrategias de intervención para restringir el uso de promotores de crecimiento y de antibióticos, y de esta manera minimizar la aparición de bacterias resistentes (García *et al.*, 2014). De igual manera, en nuestro país se elaboró un plan estratégico para hacer frente a la resistencia a antibióticos, el cual se desarrolló del año 2017 hasta el 2021 bajo el enfoque de “Una Salud”. Este plan estratégico se basa en la concientización y comprensión de los problemas que puede traer la resistencia a los antibióticos por parte de los productores de animales de abasto y los médicos veterinarios. Dentro de las actividades para cumplir con el plan estratégico se tienen: encuestas sobre el grado de conocimiento de las Buenas Prácticas de Higiene en la cadena alimentaria, sensibilización a los productores, médicos veterinarios y autoridades universitarias de las Facultades de ciencias y salud sobre el uso de antibióticos, reuniones técnicas anuales, etc. (Minsa, 2018).

Analizando diferentes especies de producción se ha encontrado un reporte donde se determina un porcentaje menor de *E. coli* resistente a cefalosporinas en la producción porcina en comparación con la encontrada en la producción avícola, este hallazgo enfatiza la importancia de vigilar la resistencia a los antibióticos para detectar resistencias emergentes que pueden poner en peligro la salud pública sobre todo porque las bacterias con genes de resistencias a los antibióticos se pueden transferir bajo el concepto de la granja a la mesa (García *et al.*, 2014). De igual manera, en Perú Huamán y Gonzales

(2019), determinaron una frecuencia de 85.5% (163/200) de *E. coli* productora de BLEE en heces de pollo y Tacunan (2023) determina una frecuencia de 92.8% (89/96) de *E. coli* productora de BLEE en heces de pollo (Y. Tacunan, Lima, comunicación personal), si bien estas frecuencias son superiores a las halladas en nuestro estudio, esto podría deberse a la especie ya que ellos han trabajado con pollo y también a la ausencia de políticas restrictivas en la utilización de antibióticos como promotores de crecimiento durante la producción animal. Mientras que en ganado porcino nosotros hemos hallado 5% (6/120), la relación coincide con lo anteriormente mencionado. Sin embargo, el bajo porcentaje encontrado en ganado porcino se puede deber a que los tratamientos son individuales y no por lote como se hace en la industria avícola (Quiles y Hevia, 2008).

Nuestro estudio encontró una menor frecuencia con respecto al estudio realizado por Geser *et al.* (2012) en Suiza, quienes determinan enterobacterias productoras de BLEE en el 26.9% (90/334) del total de muestras de heces de porcinos, aves, ovinos y ganado bovino, siendo 89 de las 90 cepas identificadas *E. coli* productoras de BLEE. Determinándose un 15.3% (9/59) de *E. coli* productora de BLEE en porcinos, lo cual fue confirmado fenotípicamente mediante la aplicación de tiras Etest- ESBL de cefepima, cefotaxima o ceftazidima. Geser *et al.* (2012) determinan que una de las razones de este hallazgo, es el uso de betalactámicos y cefalosporinas de 4ta generación en medicina veterinaria y la selección de mecanismos de resistencia que se produce debido al uso de los antibióticos. Es importante señalar que el uso de cefalosporinas (ceftiofur y cefquinoma) en porcinos persiste más allá del tiempo de retiro estimado para este antibiótico, provocando un efecto selectivo de cepas de enterobacterias autóctonas productoras de BLEE, considerándose esto un riesgo para la adquisición de genes por transferencia horizontal (Cavaco *et al.*, 2008). Nuestro resultado difiere del obtenido por Geser *et al.*, esto se puede deber al uso racional de antibióticos de amplio espectro durante las diferentes etapas de la producción porcina, lo cual puede estar evitando la selección y transferencia de cepas de enterobacterias productoras de BLEE.

El 15.3% *E. coli* productora de BLEE en porcinos encontrado por Geser *et al.* (2012), llama la atención, debido a que Suiza es un país con una política estricta con respecto al uso de antibióticos, observándose en este país un mejor manejo de tratamiento con cefalosporinas de uso exclusivamente veterinario, respetando las instrucciones de las etiquetas al ser usadas exclusivamente en infecciones respiratorias (Filippini *et al.*, 2006).

En cuanto a la resistencia a cefotaxima nosotros hemos encontrado una frecuencia del 5% (6/120) la cual es menor a las frecuencias encontradas en otros estudios. Así tenemos que Ramos *et al.* (2013), en Portugal, determinan una frecuencia del 49.3% (35/71) de cepas resistentes a cefotaxima en muestras de heces de ganado porcino, ellos indican que este valor se puede deber a las diferentes condiciones geográficas (centro y norte de Portugal) y la metodología aplicada (medios de transporte, medios de aislamiento y pruebas bioquímicas). En nuestro estudio probablemente tenemos una menor frecuencia debido a que las granjas muestreadas provienen granjas técnicas donde ponen en práctica las Buenas Prácticas Pecuarias. Asimismo, Moreno *et al.* (2007), enfoca su trabajo en la cantidad de porcinos, determinando una frecuencia de 36% (29/80) de *E. coli* resistente a cefalosporinas de espectro extendido. Sin embargo, si el enfoque es la cantidad de cepas de *E. coli* resistentes a cefalosporinas de espectro extendido en un hospedador (método de vigilancia actual) la frecuencia cambia a 0.5% de cepas de enterobacterias, este estudio es considerado como la primera detección fenotípica de *E. coli* susceptible a cefalosporinas de espectro extendido como cefotaxima en heces de ganado porcino sano en España. Asimismo, la frecuencia encontrada en este estudio se puede considerar que se produce por el uso continuo de antibióticos lo cual puede estar generando mutaciones en las cepas de enterobacterias (Moreno *et al.*, 2007; Cavaco *et al.*, 2008). Moreno *et al.* (2007), recomiendan que los futuros estudios se enfoquen en la determinación de la frecuencia evaluando poblaciones de porcinos y no hacerlo de manera individual, es decir determinado el número de enterobacterias resistentes por

cada animal. En nuestro estudio el enfoque fue para determinar la frecuencia de hospedadores que presentaron cepas de *E. coli* productoras de BLEE.

Gonçalves *et al.* (2010), en Portugal encontró un 24.6% (16/65) de *E. coli* productoras de BLEE en muestras de heces de cerdos resistentes a cefotaxima, encontrándose una mayor frecuencia con respecto a nuestro estudio. Ellos indican que sus resultados se pueden deber a la elevada densidad de animales en los corrales, lo que probablemente facilita la diseminación de genes de resistencia móviles que circulan en la piara (Costa *et al.*, 2009). Asimismo, la baja frecuencia encontrada en nuestro estudio se podría deber al buen manejo de las cefalosporinas en general que se realiza en granja (tratamientos individuales), que hace que exista una baja presencia de cepas de *E. coli* productora BLEE; por lo tanto, la diseminación de estos genes de resistencia es menor a pesar de las condiciones de estrés.

Nuestro estudio encontró una frecuencia de 5% (6/120) de *E. coli* resistente a cefotaxima (CREC), siendo esta inferior a la que encontraron Dang *et al.* (2018) en Vietnam, quienes determinan una frecuencia de 89% en heces de cerdos CREC. La diferencia entre las frecuencias presentadas puede deberse al grado de tecnificación y capacitación de los criadores con respecto al uso de antibióticos. En Vietnam, el uso de cefalosporinas de amplio espectro durante la crianza es un factor de riesgo para la selección de enterobacterias productoras de BLEE debido a que las cefalosporinas de espectro extendido se usan en base a la experiencia de los criadores, a lo que se le suma la falta de cumplimiento en las indicaciones de los médicos veterinarios cuando se presentan enfermedades respiratorias e intestinales y además también influye la baja calidad de los antibióticos que se utilizan. En este país, las altas dosis de antibióticos y el uso de promotores de crecimiento ayudan a disminuir el tiempo de crianza de 7 a 4 meses. Sin embargo, esto ha hecho que se presenten elevadas frecuencias de *E. coli* resistente a cefotaxima en heces lo que finalmente representa un riesgo de contaminación de la carcasa durante el beneficio que puede afectar al consumidor final. En nuestro estudio probablemente la menor

frecuencia encontrada se debe a la tecnificación de las granjas muestreadas, la constante supervisión de SENASA que acredita las Buenas Prácticas Pecuarias y el cumplimiento de los criterios sanitarios como manejo ambiental de residuos, bioseguridad, instalaciones y alimentación adecuada.

Las penicilinas y cefalosporinas de tercera, cuarta y quinta generación están prohibidas en la producción porcina como antibióticos promotores de crecimiento (APC) en la Unión Europea y Estados Unidos, mientras que en Perú no hay ninguna restricción respecto al uso de APC (Mejía, 2018). Sin embargo, la guía para la implementación de Buenas Prácticas Pecuarias en producción de porcinos indica que se debe respetar el almacenamiento, la vía de administración y el tiempo de retiro de los antibióticos usados durante la crianza de porcinos (SENASA, 2020). A pesar de que no hay restricción del uso de cefalosporinas en la producción porcina, se infiere que el personal encargado de sanidad en las granjas usa de manera limitada los antibióticos, utilizándose solo para el tratamiento de animales enfermos. Esta limitante puede ser el motivo por el cual en este estudio se ha encontrado un bajo porcentaje de *E. coli* productora de BLEE en heces de ganado porcino procedentes de diferentes granjas.

En nuestro estudio hemos encontrado que por lo menos el 9.16% (11/120) de cepas de *E. coli* aisladas de heces de cerdo provenientes de un matadero de Lima Metropolitana, son resistentes a por lo menos un antibiótico betalactámico. En el criterio para la realización de la prueba de BLEE, 11/120 aislados de *E. coli* mostraron resistencia a diferentes antibióticos, 8 cepas resistentes a aztreonam (6.6%), 5 cepas resistentes a cefpodoxima (4.16%), 6 cepas resistentes a ceftriaxona (5%), 5 cepas resistentes a ceftazidima (4.16%) y 6 cepas resistentes a cefotaxima (5%). Sin embargo, no todas las cepas de *E. coli* se consideraron productoras de BLEE. Según Gómez *et al.* (2022), en Argentina el 41.3% (31/75) del total de muestras de heces de cerdos fueron *E. coli* resistente a cefotaxima y el 37.3% (28/75) fueron *E. coli* resistente a ceftazidima. Ellos indican que estos elevados porcentajes se deben al sistema de crianza intensiva donde hay un uso continuo de cefalosporinas de espectro

extendido, mientras que en nuestro estudio el bajo porcentaje se puede deber a que solo se usan cefalosporinas cuando hay una infección respiratoria grave, limitando así su uso frecuente.

En nuestro estudio se determinó una frecuencia de 83.3% (5/6) para los machos y 16.7% (1/5) para las hembras, de las 6 cepas positivas a BLEE. No se obtuvo asociación entre ambas variables ($p = 0.933$), mediante la prueba estadística de Chi 2, esto podría deberse a que todos los porcinos que fueron muestreados son animales jóvenes (6 meses); asimismo, la falta de asociación también podría deberse al bajo porcentaje de animales positivos a BLEE. Asimismo, se podría inferir que la frecuencia de *E. coli* productora de BLEE encontrada está asociada a la dosificación con antibióticos (cefalosporinas) que se realiza durante las diferentes etapas de producción, realizándose en la mayoría de veces tratamientos de manera individual (Quiles y Hevia, 2008).

De las 8 granjas (Cuadro 9) que realizan el proceso de beneficio en un matadero de Lima, la granja 2, 3, 4 y 6 fueron positivas mientras las granjas 1, 5, 7 y 8 resultaron ser negativas a *E. coli* productoras de BLEE. No se obtuvo asociación entre ambas variables ($p = 0.858$) mediante la prueba estadística de Chi 2, esto se podría deber a que, en las granjas positivas, que presentan baja frecuencia, solo los animales que han tenido problemas respiratorios son tratados con cefalosporina de amplio espectro, realizándose los tratamientos de manera individual. Sin embargo, la positividad en estas granjas se podría deber a que no se realizó un manejo correcto de las dosis o los días de tratamiento, esto hace que algunas cepas de *E. coli* por selección natural desarrollen genes de resistencia debido a la presión ejercida por los antibióticos usados durante el tratamiento, una vez se presenten estos genes de resistencia se irán transmitiendo de manera horizontal y vertical a las enterobacterias, y posteriormente entre los cerdos dentro de la granja por transmisión feco-oral (Hornish y Kotarski, 2002).

Se infiere que la baja frecuencia encontrada en el estudio es debido a que los cerdos beneficiados provenientes de las 8 granjas muestreada son destinados en su gran mayoría a plantas de embutidos reconocidos donde pasan por exámenes físico-químicos y microbiológicos para descartar la presencia

de microorganismos de carácter patógeno que pueda ocasionar alteraciones y por ende representar riesgo para el consumo humano (Schmidt *et al.*, 1984).

De esta manera las granjas están obligadas a vender un animal que presente y respete las condiciones exigidas por la planta de embutidos. Mientras el productor porcino considera cerdos de calidad a los que tienen un mejor rendimiento del canal y un menor índice de conversión alimenticia, el consumidor considera el aspecto como composición orgánica, los factores organolépticos, y sobre todo la inocuidad del alimento (Campion, 2013).

Los cerdos muestreados provienen de granjas tecnificadas que respetan un plan sanitario, medidas de bioseguridad y tienen la documentación actualizada, por ello su producción llega al matadero y son aceptados por tener sus certificados correspondientes, brindando cerdos de mayor calidad según las exigencias del mercado de destino (Asmat, 2017).

Asimismo, si consideramos que un animal enfermo presenta inmunosupresión y a esto le agregamos el hacinamiento, el estrés y las fluctuaciones de temperatura ambiental, todo esto junto podría producir una diseminación de genes de resistencia (Marrero *et al.*, 2017).

La importancia de estos resultados en salud pública se debe a que la presencia de *E. coli* productora de BLEE en las carcasas, lo cual puede incrementar la probabilidad de contaminación de las carnes que llegan al consumidor. Por ello, es indispensable establecer las Buenas Prácticas de Faenamiento y mediante el sistema de Análisis de Peligro y Puntos Críticos de Control (APPCC) determinar los puntos críticos de control, guiándonos del árbol de decisiones, la etapa con mayor riesgo de contaminación biológica es el eviscerado (inspección *post mortem*), considerado como punto crítico de control (Arce *et al.*, 2010).

E. coli puede eliminarse fácilmente mediante el proceso de cocción. Sin embargo, si el consumidor ingiere la carne semicocida la bacteria no muere pudiendo llegar al consumidor directamente por ella, o

a otros alimentos por contaminación cruzada (Ramos *et al.*, 2013), actuando la *E. coli* productora de BLEE, como vehículo para la transferencia de genes de resistencia a los consumidores finales (Bardon *et al.*, 2013; Marrero *et al.*, 2017).

Los resultados de este trabajo de investigación contribuyen al conocimiento de la resistencia a BLEE en ganado porcino por parte del género *E. coli*. Asimismo, puede suceder que los animales no sean portadores de estos genes de resistencia y que durante el proceso de beneficio se contaminen, si no se emplea buenas prácticas de faenado (lavado, eviscerado y recorte) (Yang *et al.*, 2022). También se debe recalcar que el plan de acción basado en el concepto Una Salud, incluye la coordinación multisectorial de la salud humana, la salud animal y la agricultura. Los médicos veterinarios tienen un rol importante con respecto a la resistencia a los antibióticos, ya que es el encargado de fomentar el uso adecuado y bajo prescripción de antibióticos en la producción animal, promoviendo de esta manera las buenas prácticas pecuarias durante las etapas de producción (OMS, 2022). Asimismo, el uso inadecuado y no reglamentado de antibióticos en la agricultura, puede traer como consecuencia la aparición y propagación de genes de resistencia a los antibióticos, por ello la importancia del fomento de prácticas agrícolas sostenibles (OMS, 2016).

VI CONCLUSIONES

Presencia de betalactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli* aisladas en heces de ganado porcino de mataderos de Lima.

VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios sobre la presencia de *Escherichia coli* productora de BLEE en otros animales de abasto como bovinos, ovinos, caprinos entre otros.
2. Seguir investigando la presencia de *Escherichia coli* productora de BLEE en los trabajadores del matadero estudiado, así como el ambiente y los utensilios usados durante el beneficio.
3. Realizar vigilancia continua con estudios seriados sobre presencia de *Escherichia coli* productora de BLEE en heces de cerdo.

VII LITERATURA CITADA

1. **Aminov R. 2010.** A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in Microbiology* 1:134. doi: 10.3389/fmicb.2010.00134
2. **Asmat N. 2017.** Etiología e impacto económico del decomiso de vísceras de la especie porcina en un matadero de la ciudad de Lima-Perú. Mayo 2014- Abril 2015. Tesis para médico veterinario. Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia. 30p
3. **Arce M, Avello E, Camacho M, Peña F, Bernal P, Tandrón E. 2010.** Identificación de riesgos y puntos críticos de control para la implementación de un sistema HACCP en un matadero porcino. *Revista electrónica de veterinaria* 11(3): 1-11
4. **Arnau J, Castells X, Rigau D, Vallano A. 2002.** Antibióticos Betalactámicos I. *Medicina: Enfermedades infecciosas III* 8(63): 3356-3368 doi: 10.1016/S0304-5412(02)70626-4
5. **Atlas RM, Parks LC. 2004.** Handbook of Microbiology Media. 921p
6. **Bardon J, Husickova V, Chroma M, Kolar M. 2013.** Prevalence and characteristics of *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum b-lactamases in slaughtered animals in the Czech Republic. *Journal of Food Protection* 76(10):1773-1777. doi: 10.4315/0362-028X.JFP-13-114

7. **Been M, Lanza V, Scharringa J, Dohmen W, Du Y, Hu J, Lei Y, Li N, Tooming A, Heederik D, Fluit A, Bonten M, Willems R, Cruz F, Schaik W. 2014.** Dissemination of cephalosporin resistance genes between *Escherichia coli* strains from Farm animals and humans by Specific plasmid Lineages. PLOS Genetics 10(12): e 1004776 doi: 10.1371/journal.pgen.1004776
8. **Botana L. 2002.** Farmacología y terapéutica veterinaria. España. Editorial Mc. Graw Hill Interamericana 324-342.
9. **Brisola M, Boaretto R, Bitner D, Frigo A, Rampazzo L, Moura L, Amorim G. 2019.** *Escherichia coli* used as a biomarker of antimicrobial resistance in pig farms of Southern Brazil. Science of the Total Environment 647:362-368 doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.07.438
10. **Cajas B. 2020.** Aislamiento de *Salmonella spp.*, y *Escherichia coli* resistente a las b lactamasas (BLEE) en contenido cecal y ganglios mesentéricos en cerdos faenados en la Empresa Pública Metropolitana de Rastro Quito (EMRAQ-EP). Tesis para médico veterinario. Ecuador: Universidad Central del Ecuador. 113p
11. **Campion D. 2013.** Calidad de la carne porcina según el sistema de producción. Tesis para ingeniera en Producción Agropecuaria. Argentina: Universidad Católica Argentina. 50p
12. **Carroll K, Hobden J, Miller S, Morse S, Mietzner T, Detrick B, Mitchell T, McKerrow J, Sakanari J. 2016.** Microbiología médica. 27ed. México DF: McGraw-Hill. 866 p
13. **Cavaco L, Abatih E, Aarestruo F, Guardabassi L. 2008.** Selection and persistence of CTX-M-Producing *Escherichia coli* in the intestinal flora of pigs treated with amoxicillin, ceftiofur or cefquinome. Antimicrobial agents and Chemotherapy 52(10): 3612-3616 doi: 10.1128/AAC.00354-08
14. **Chah K, Ugwu I, Okpala A, Adamu K, Alonso C, Ceballos S, Nwanta J, Torres C. 2017.** Detection and molecular characterisation of extended-spectrum β - lactamase-producing enteric

- bacteria from pigs and chickens in Nsukka, Nigeria. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 15:36-40. doi: 10.1016/j.jgar.2018.06.002
15. ***Clinical and laboratory standards Institute. 2017.*** Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Series de informes técnicos. USA.282p
 16. ***Codex Alimentarius. 2018.*** Límites de Residuos (LMR) y Recomendaciones sobre la Gestión de Riesgos (RGR) para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. 10p
 17. ***Constable P, Hinchcliff K, Done S, Grunberg W. 2017.*** Veterinary Medicine: a textbook of the Diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. 11ava edición. El Siever. 2342 p
 18. ***Costa D, Vinué L, Poeta P, Coelho A, Matos M, Saenz Y, Somalo S, Zarazaga M, rodriguez J, Torres C. 2009.*** Prevalence of extended -spectrum beta-lactamase-producing islotos in faecal simples of broilers. *Veterinary Microbiology* 138(3-4):339-344 doi: ff10.1016/j.vetmic.2009.03.029
 19. ***Dalela G. 2012.*** Prevalence of extended spectrum beta lactamase (ESBL) producers among gram negative bacilli from various Clinical Isolates in a tertiary care hospital at Jhalawar, Rajasthan, India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 6(2):182-187
 20. ***Dang S, Bortolaia V, Thi N, Quang H, Dalsgaard A. 2018.*** Cephalosorin-resistant *Escherichia coli* isolated from farm-workers and pig northern Vietnam. *Tropical Medicine and International Health* 23(4):415-424 doi: 10.1111/tmi.13054
 21. ***[DIGESA] Dirección General de Salud Ambiental. 2015.*** Guía técnica sobre criterios y procedimientos para el examen microbiológico de superficies en relación con alimentos y bebidas. Lima [Internet]. Disponible en: http://www.digesa.minsa.gob.pe/norma_consulta/proy_microbiologia.htm

22. **Dirección General de Seguimiento y Evaluación de Políticas (DGESEP), Dirección de Estadística Agraria (DEA). 2019.** Producción Ganadera y Avícola. Ministerio de Agricultura, p:115.
23. **Dohmen W, Boten M, Bos M, Marm S, Scharringa J, Wagenaar J, Heederik D. 2015.** Carriage of extended spectrum b-lactamases in pig farmers is associated with occurrence in pigs. *Clinical Microbiology and Infection*. doi: 10.1016/j.cmi.2015.05.032
24. **Dohmen W, Dorado A, Bonten M, Wagenaar J, Mevius D, Heederik D. 2017.** Risk factors for ESBL producing *Escherichia coli* on pig farms: A longitudinal study in the context of reduced use of antimicrobials. *Clinical Microbiology and Infection*. doi: 10.1371/journal.pone.0174094
25. **ELANCO. 2017.** Desentrañando los secretos de la colibacilosis porcina. España: ELANCO. 17p
26. **Escudero E, Vinué L, Teshager T, Moreno M. 2010.** Resistance mechanisms and farm level distribution of fecal *Escherichia coli* isolates resistance to extended-spectrum cephalosporins in pigs in Spain. *Research in Veterinary Science* 88(1): 0-87 doi: 10.1016/j.rvsc.2009.05.021
27. **Estrada T, Cerna J, Paheco L, Velazquez R, Ochoa T, Torres J, DuPont H. 2005.** Drug-resistant Diarrheogenic *Escherichia coli*, México. *Emerg Infect Dis* 11(8):1306-1308 doi: 10.3201/eid1108.050192
28. **[FDA] Food and Drug Administration. 2020.** BAM Capítulo 4A: *Escherichia coli* diarreogénica. EE.UU. [Internet]. Disponible en: <https://www.fda.gov/food/laboratory-methods-food/bam-chapter-4a-diarrheogenic-escherichia-coli>
29. **Fernandez P, Moreno L, Yangué G, Andreu E, Jara R, Segovia M. 2021.** Colonización por microorganismos multirresistentes en pacientes de UCI durante la pandemia de la COVID-19. *Medicina intensiva* 45:313-319 doi: 10.1016/j.medin.2021.02.015 0210-5691

30. **Ferri M, Ranucci E, Romagnoli P, Giaccone V. 2015.** Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*.57(13):2857-2876. doi:10.1080/10408398.2015.1077192
31. **Filippini M, Masiero G, Moschetti K. 2006.** Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: Evidence from Switzerland. *Health Policy* 78(1): 0-92 doi: 10.1016/j.healthpol.2005.09.009
32. **Fischer J, Hille K, Ruddat, Melmann A, Kock R. 2016.** Simultaneous occurrence of MRSA and ESBL-producing Enterobacteriaceae on pig farms and in nasal and stool samples from farmers. *Veterinary Microbiology*. doi: 10.1016/j.vetmic.2016.05.021
33. **Franco P, Ramirez L, Orozco M, Lopez L. 2013.** Determinación de *Escherichia coli* e identificación del serotipo O157:H7 en carne de cerdo comercializada en los principales supermercados de la ciudad de Cartagena. *Revista Lasallista de investigación* 10(1):91-100
34. **Garcia O. Lobo G. 2011.** Enfermedades de los cerdos. 1 era edición. México. Trillas. 262p
35. **Garcia L, Hendrisken R, Fraile L, Aarestruo F. 2014.** Antimicrobial resistance of zoonotic and commensal bacteria in Europe: The missing link between consumption and resistance in veterinary medicine. *Veterinary microbiology* 170(2014):1-9 doi: 10.1016/j.vetmic.2014.01.013
36. **García A, García E, Hernández A, Ruíz J, Yague G, Herero J, Gómez J. 2011.** Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significancia clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter* 24(2):57-66
37. **Garrity G, Brenner D, Krieg N, Staley J. 2005.** *Bergey's Manual of Systematic*
38. *Bacteriology*. 2nd ed. Vol 2. Proteobacteria Part B The Gammaproteobacteria. United States: Springer. p 607-623

39. **Geser N, Stephan R, Kuhnert P, Kaeppli U, Cernela N, Haechler H. 2011.** Carriage of extended-spectrum b-lactamase-producing enterobacteriaceae in swine and cattle at slaughter in Switzerland. *Journal of Food Protection* 74(3):446-449. doi: 10.4315/0362-028X.JFP-10-372
40. **Geser N, Stephan R, Korczak B, Beutin L, Hächler H. 2012.** Molecular Identification of Extended-Spectrum- β -Lactamase Genes from Enterobacteriaceae Isolated from Healthy Human Carriers in Switzerland. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 56(3):1609–1612. doi:10.1128/aac.05539-11
41. **Gniadkowski M. 2001.** Evolution and epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clin Microbiol Infect* 7(11):597-608 doi: 10.1046/j.1198-743x.2001.00330.x.
42. **Golzarri M, Silva J, Cornejo P, Barrios H, Chora L, Velázquez C, Vilar D. 2019.** Colonization by fecal extended-spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae and surgical site infections in patients with cancer undergoing gastrointestinal and gynecologic surgery. *Am J of Infect Control* 196 (19):1-6. doi: 10.1016/j.ajic.2019.01.020
43. **Gómez J, García E, Gomez R. 2011.** Significación clínica de las resistencias bacterianas: una perspectiva histórica (1982-2007). *Rev Esp Quimioter* 21(2):115-122
44. **Gómez M, Vinocur F, Rodríguez S, Garassino B, Nievas H, Nievas V, Alarcón L, Armocida A, Pérez E, Griffó D, Giacoboni G, Moredo F. 2022.** Aislamiento de *escherichia coli* de origen porcino resistentes a antimicrobianos de importancia crítica para la salud pública. *Analecta Veterinaria* 42(2): 1514-2590
45. **Gonçalves A, Torres C, Silva N, Carneiro C, Radhouani H, Coehlo C, Araujo C. 2010.** Genetic Characterization of Extended- Spectrum Beta-Lactamases in *Escherichia coli* isolates of pigs from a Portuguese intensive swine farm. *Foodborne Pathogens and disease* 7(12): 1569-1573 doi: 10.1089/fpd.2010.0598

46. **González G, Mella S, Zemelman R, Bello H, Domínguez M. 2004.** Integrones y cassettes genéticos de resistencia: estructura y rol frente a los antibacterianos. *Revista médica de Chile* 132(5):619-626. doi: 10.4067/S0034-98872004000500013
47. **Hawkey P. 2003.** Mechanisms of quinolone action and microbial response. *J Antimicro Chemother* 51, 29-35 doi: 10.1093/jac/dkg207
48. **Helene M, Gruson C, Bialek S, Bertrand X, Thomas F, Moyat M, Meiller E, Marcon E, Danchin N, Noussair L, Moreau R, Lefton V. 2012.** 10 Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum betalactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.68(3):562–568. doi:10.1093/jac/dks429
49. **Hornish R, Kotarski S. 2002.** Cephalosporins in Veterinary Medicine -Ceftiofur use in food animals. *Current Topics in Medicinal Chemistry*.2:717-731. doi: 10.2174/1568026023393679
50. **Jacoby G, Munoz-Price L. 2005.** The new mechanisms of beta-lactamases. *N Engl Med* 352:380-91. doi: 10.1056/NEJMra041359
51. **Katzung B. 2019.** *Farmacología básica y clínica*. 14ta Edición. México. Editorial Mc. Graw Hill.1265p
52. **Kaper J, Nataro J, Mobley L. 2010.** Pathogenic *Escherichia coli*. *Nature reviews Microbiology* 2(2):123-140. doi: 10.1038/nrmicro81
53. **Kong K, Schneper L, Mathee K. 2010.** B-lactam antibiotics: from antibiosis to resistance and bacteriology. *APMIS* 118, 1-36 doi: 10.1111/j.1600-0463.2009.02563.x
54. **Levy S, Marshall B. 2004.** Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature Medicine Supplement* 10(12): 122-129 doi: 10.1038/nm1145
55. **Lezameta L, Gonzales-Escalante E, Tamariz J. 2010.** Comparación de cuatro métodos fenotípicos para la detección de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Perú Med Exp Salud Pública* 27(3):345-51 doi: 10.1016/j.vetmic.2007.01.015

56. **Li X, Mehrota M, Ghimire S, Adewoye L. 2007.** β -lactam resistance and β -lactamases in bacteria of animal origin. *Veterinary Microbiology*. 121, 197-214
57. **Livermore DM. 2008.** Defining an extended-spectrum β -lactamase. *Clin Microbiol Infect* 14:3-10. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01857.x
58. **López-Alvarez. 2010.** *Escherichia coli*: Mecanismos de patogenicidad. Universidad Nacional Autónoma de México. 39p
59. **López D, Torres M, Prada C. 2015.** Genes de resistencia en bacilos Gram negativos: Impacto en la salud pública en Colombia. *Revista Universidad y Salud* 18(1): 190-202
60. **López F, Díaz C, San Juan R. 2006.** Antibióticos betalactámicos I. *Enfermedades infecciosas* III.9(51):3344-3350 doi: 10.1016/S0211-3449(06)74178-9
61. **Machado E, Coque T, Canton T, Sousa J, Peixe L. 2008.** Antibiotic resistance integrons and extended- spectrum β -lactamases among Enterobacteriaceae isolates recovered from chickens and swine in Portugal. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 62(2): 296-302 doi: 10.1093/jac/dkn179
62. **Madigan M, Martinko J, Bender K, Buckley D, Stahl D. 2016.** *Microbiología de Brock*. 14ava ed. Sao Paulo. Artmed Editora LTDA. 987p
63. **Manges A, Smith S, Lau B, Nuvai C, Eisenberg J, Dietrich P, Riley L. 2007.** Retail meat consumption and the acquisition of antimicrobial resistant *Escherichia coli* causing urinary tract infections: A case-control study. *Foodborne Pathog Dis* 4(4):419-431. doi: 10.1089=fpd.2007.0026
64. **Manning D. 2010.** *Escherichia Coli Infections*. 2nd Edition. Chelsea House. p 16-71
65. **Marrero C, Hernández R, Báez M, García T, Espinosa I. 2017.** Identificación de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) en instalaciones porcinas de la provincia Matanzas. *Rev. Salud Animal*. 39(3): 2224-4697

66. **Mata P, Reynoso F, Salazar A.2006.** Conceptos básicos de estadística descriptiva para el médico. Rev Hosp Gral Dr M Gea Gonzáles 7(1):42-46
67. **Mejía EM. 2018.** Antibióticos prohibidos en Estados Unidos (EE. UU) y la Unión europea (UE), autorizados para el uso veterinario en producción avícola, bovina y porcina en el Perú. Tesis para médico veterinario. Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia. 38p.
68. **[MINAGRI] Ministerio de Agricultura y Riego. 2017.** Plan Nacional de desarrollo ganadero 2017-2027. Lima: MINAGRI. Serie de Informes Técnicos.41p
69. **[Minsa] Ministerio de Salud. 2018.** Plan Nacional para enfrentar la resistencia a los antimicrobianos 2018-2021. Lima: Minsa. Serie de Informes Técnicos.99p
70. **Ministry of Foreign Affairs of Denmark. 2021. Peruvian Pork: Industry analysis.** Serie de Informes Técnicos.57p
71. **Moyano L, Leon F, Cavalcanti S, Ocaña V.2022.** Atención primeria 54:102172 doi: 10.1016/j.aprim.2021.102172 0212-6567
72. **Murray B. 1997.** Antibiotic resistance. Adv Intern Med 42:339–367
73. **[OMS] Organización Mundial de Salud. 2016.** Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. Ginebra: OMS. Serie de Informes Técnicos.30p
74. **[OMS] Organización Mundial de Salud. 2020.** Resistencia a los antimicrobianos. [Internet], [19 septiembre 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
75. **[OMS] Organización Mundial de Salud. 2022.** Resistencia antimicrobiana en producción animal. [Internet], [28 septiembre 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/panaftosa/resistencia-antimicrobiana-produccion-animal>
76. **[ONU] Organización de Naciones Unidas. 2022.** La OMS alerta de que el desarrollo de nuevos antibióticos está “estancado” [Internet], [19 septiembre 2022]. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2022/06/1510742>

77. **Paterson D, Ko W, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, McCormack JG, Yu VL. 2001.** Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: Implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 39:2206–2212. doi: 10.1128/JCM.39.6.2206-2212.2001
78. **Plonat H, Bickhardt K. 2001.** Manual de las enfermedades del cerdo. 2da edición. España. Editorial Acribia. 617p
79. **Quiles A, Hevia M. 2008.** Colibacilosis porcina. *Producción porcina*. 247:1-3
80. **Quinn PJ. 2002.** Veterinary microbiology and microbial disease. Oxford; Maiden, MA: Blackwell Science 8: 536-537
81. **Ramis G, Carrasco L, Pallarés F, Astroga R, Muñoz A, Gómez J. 2011.** Patologías digestivas porcinas en imágenes. 1 era ed. España. Editorial SERVET. 226p
82. **Ramos S, Silva N, Dias D, Sousa M, Capelo J, Brito F, Caninca M, Poeta G. 2013.** Clonal diversity of ESBL producing *Escherichia coli* in pigs at Slaughter level in Portugal. *Foodborne Pathogens and Disease* 10(1): 74-79 doi: 10.1089/fpd.2012.1173
83. **Randall L, Lemma F, Cheney T, Powell L, Teale C. 2014.** Prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from pigs at slaughter in the UK in 2013. *J Antimicrob Chemother* 69(11):2947-2950. doi: 10.1093/jac/dku258
84. **Rivas L, Mellor G, Gobius K, Fegan N. 2015.** Detection and typing strategies for Pathogenic *Escherichia coli*. 1era edition. Springer. 114p
85. **Rivera F, Ochoa T, Maves R, Bernal M, Medina A, Meza R, Barletta F, Mercado E, Ecker L, Gil A, Hall E, Huicho L, Lanata C. 2010.** Genotypic and phenotypic characterization of enterotoxigenic *Escherichia coli* strains isolated from peruvian children. *Journal of clinical microbiology* 48(9) 3198-3203 doi: 10.1128/JCM.00644-10

86. **Russo T, Johnson J. 2003.** Medical and economic impact of extraintestinal infections due to *Escherichia coli*: Focus on an increasingly important endemic problem. *Microbes Infect* 5:449–456. doi: 10.1016/S1286-4579(03)00049-2
87. **Sandoval J. 2018.** Determinación de la presencia de *Escherichia coli* productora de BLEEE/ampC y carbapenasas como grupo trazador de resistencia en una planta de beneficio porcino. Tesis para médico veterinario. Colombia: Pontificia Universidad Javeriana. 31p
88. **Schmindt H, Bittner S, Vinagre J, Wittig E, López L, Méndez M, Alcaíno H, Castro E. 1984.** Carne y productos cárnicos: su tecnología y análisis. 1era edición. Santiago de Chile. Editorial Fundación Chile. 111p
89. **(SENASA) Servicio Nacional de Sanidad Agraria. 2012.** Reglamento Sanitario del Faenado de Animales de Abasto – D.S. N° 015-2012-AG. Lima: SENASA. Serie de Informes Técnicos. 60p
90. **(SENASA) Servicio Nacional de Sanidad Agraria. 2020.** Guía para la implementación de Buenas Prácticas Pecuarias en producción de porcinos. Lima: SENASA. Serie de Informes Técnicos. 28p
91. **Shaheen H, Khalil S, Rao M, Abu R, Wierzba T, Peruski L, Putnam S, Navarro A, Morsy B, Cravioto A, Clemens J, Svennerholm A, Savarino S. 2004.** Phenotypic profiles of enterotoxigenic *Escherichia coli* associated with early childhood diarrhea in rural Egypt. *J Clin Microbiol* 42(12):5588-95 doi: 10.1128/JCM.42.12.5588-5595.2004.
92. **(SIEA) Sistema Integrado de Estadística Agraria. 2020.** Lima: Perfil productivo y competitivo de las principales especies y productos pecuarios. [Internet], [19 setiembre 2022]. Disponible en https://siea.midagri.gob.pe/portal/siea_bi/index.html
93. **Suarez C, Gudiol F. 2009.** Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*.27(2): 116-129 doi: 10.1016/j.eimc.2008.12.001

94. **Sumano H. 2006.** Farmacología Veterinaria. 3era Edición. México. Editorial Mc. Graw Hill. 1082p
95. **Tiseo K, Huber L, Gilbert M, Robinson T, Van Boeckel T. 2020.** Global Trends in antimicrobial use in food a from 2017 to 2030. *Antibiotics* 9 (12): 918. doi: 10.3390/antibiotics9120918.
96. **Torres C, Zarazaga M. 2007.** BLEE en animales y su importancia en la transmisión a humanos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 25(2):29-37
97. **Valenza G, Nickel S, Pfler Y, Eller C, Krupa E, Lehner V, Holler C. 2013.** Extended spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* as Intestinal colonizers in the German community. *Journal Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 58(2):1228-1230 doi: 10.1128/AAC.01993-13
98. **Vallano A, Rigau D, Arnau J, Castells X. 2002.** Antibióticos Betalactámicos II. *Medicina: Enfermedades infecciosas IV*.8(64):3413-3418 doi: 10.1016/S0304-5412(02)70635-5
99. **Van Damme I, Garcia C, Biasino W, Gowda T, Botteldoorn, Zutter D. 2017.** High abundance and diversity of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in faeces and tonsils of pigs at slaughter. *Veterinary Microbiology*. doi: 10.1016/j.vetmic.2017.08.009
100. **Vincent C, Boerlin P, Daignault D, Dozois CM, Dutil L, Galanakis C, Reid-Smith RJ, Tellier PP, Tellis PA, Ziebell K, Manges AR. 2010.** Food reservoir for *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Emerg Infect Dis* 16(1): 88–95. doi: 10.3201/eid1601.091118
101. **Westerlund-Wikström B, Korhonen T. 2005.** Molecular structure of adhesin domains in *Escherichia coli* fimbriae. *Int J Med Microbiol* 295: 479-486 doi: 10.1016/j.ijmm.2005.06.010

102. **Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Shreckenberger P, Woods G. 2008.** Koneman Diagnóstico Microbiológico. 6ta edición. Buenos Aires. Editorial médica Panamericana.1636p
103. **Wiwanitkit V. 2011.** *Escherichia coli* Infections. 1er ed. Internal Medical Publishing. 54p
104. **Xi M, Wu Q, Wang X, Yang B, Xia X, Li D. 2015.** Characterization of Extended-Spectrum p-Lactamase Producing *Escherichia coli* Strains Isolated from Retail Foods in Shaanxi Province, China. Journal of Food Protection. 78:1018-1023 doi: 10.4315/0362-028X.JFP-14-490
105. **Zurita J, Barbosa L, Villasís M. 2019.** De la investigación a la práctica: fases clínicas para el desarrollo de fármacos. Rev Alerg Mex.66(2): 246-253

VIII ANEXOS

ANEXO 1

Procedimiento: Metodología para la detección fenotípica de *Escherichia coli* productora de BLEE



Figura: Identificación, recolección y transporte de muestras de heces



Figura: Homogenización de las muestras en APT



Figura: Dilución de las muestras



Figura: Siembra de la dilución en agar MacConkey

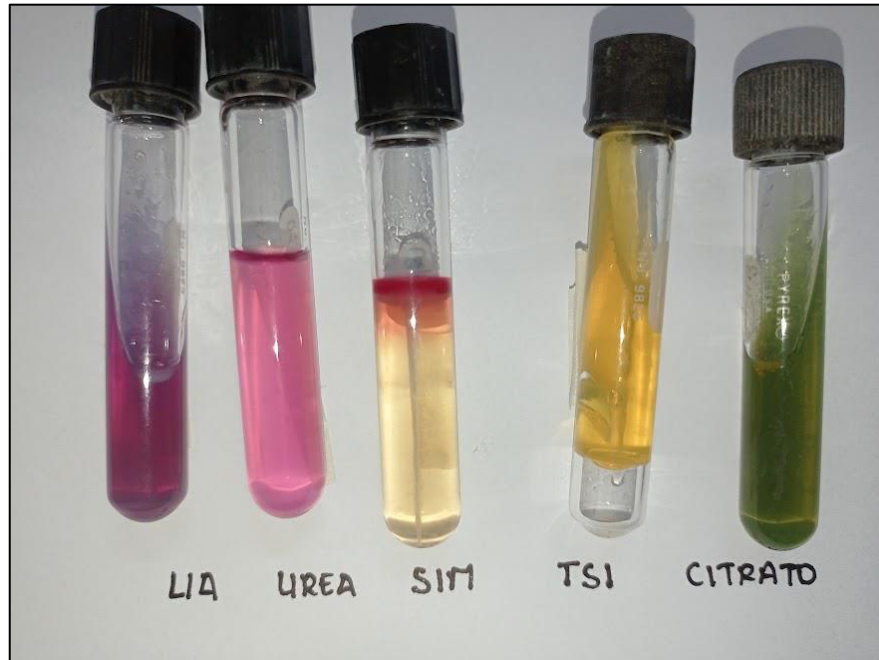


Figura: Resultados de pruebas bioquímicas positiva a *Escherichia coli*

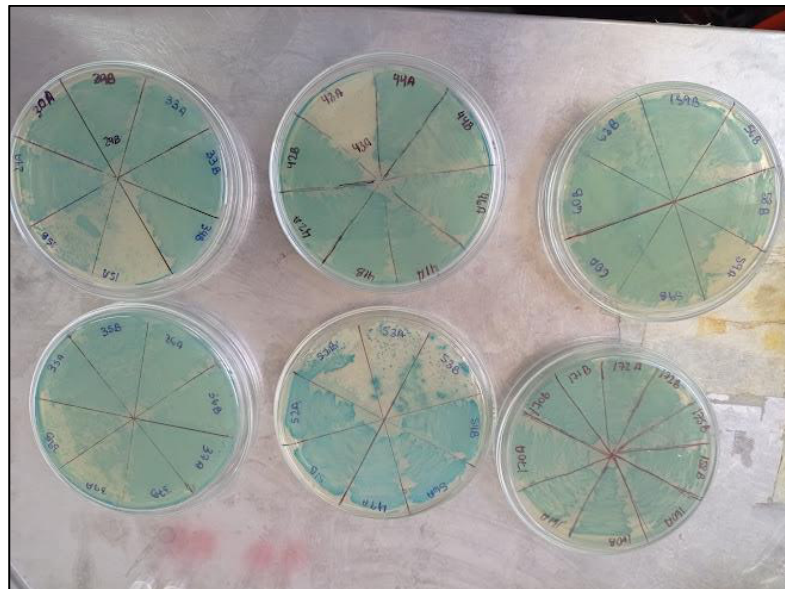


Figura: Siembra en agar HiCrome™ *E. coli* para la re confirmación de *Escherichia coli*



Figura: Tuvo con suero fisiológico en 0.5 de la escala de Mac Farland



Figura: Siembra y colocación de discos de antibióticos en agar Müller Hinton

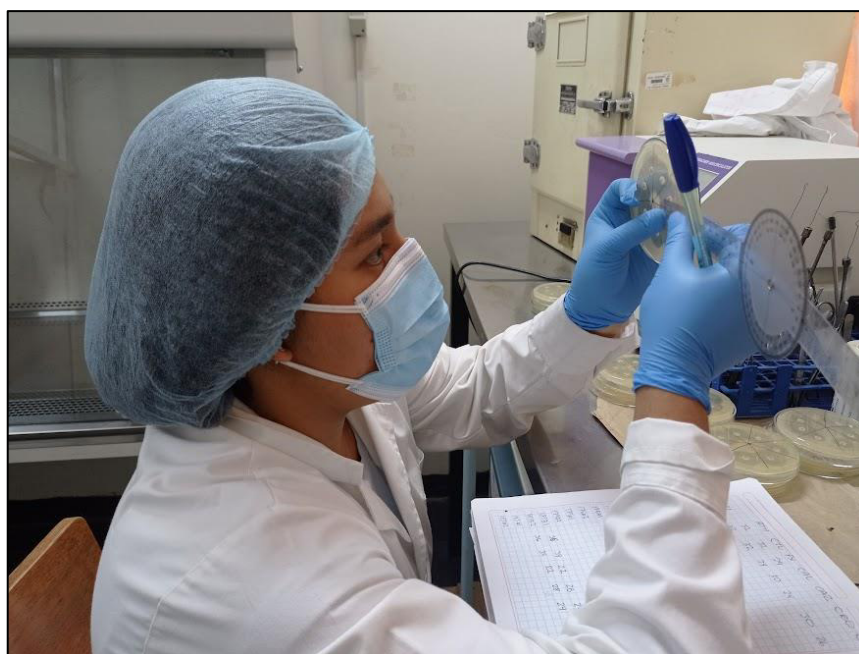


Figura: Medición de los halos de inhibición

ANEXO 2

Cuadro 9. Medidas de halos de inhibición para la detección fenotípica de *Escherichia coli* productora de betalactamasas

N°	Método de tamizaje para detección de BLEE				Test confirmatorio de BLEE		
	ATM (mm)	PX (mm)	CRO (mm)	CAZ (mm)	CTX (mm)	CTL (mm)	CAL (mm)
1	30	24	30	28	32	32	28

2	46	28	40	26	32	38	30
3	32	24	32	26	32	32	28
4	34	28	32	30	30	34	30
5	26	24	30	30	32	32	28
6	40	32	40	28	32	42	30
7	34	30	32	30	30	34	32
8	6	6	14	26	34	16	8
9	30	26	32	28	32	32	28
10	32	26	28	30	32	36	28
11	30	26	30	26	26	36	24
12	38	30	36	30	36	40	32
13	34	28	32	28	36	36	26
14	34	28	34	30	34	38	32
15	32	24	32	28	32	32	30
16	32	26	30	28	34	34	28

17	32	26	30	26	32	34	30
18	32	28	32	26	32	32	32
19	32	26	30	24	30	34	30
20	32	24	30	26	32	32	30
21	34	28	32	28	32	32	28
22	32	24	30	28	32	34	30
23	32	24	32	28	32	38	32
24	34	24	32	30	32	32	3
25	18	5	12	14	10	26	24
26	36	28	30	28	34	36	36
27	5	20	18	30	34	26	14
28	32	30	34	28	34	36	32
29	34	24	34	28	34	36	32
30	34	26	32	24	32	32	30
31	36	28	34	26	32	36	32

32	38	24	38	30	34	38	34
33	36	24	36	28	34	38	34
34	36	24	34	28	34	38	32
35	34	26	34	32	32	36	32
36	36	30	34	30	34	36	34
37	36	28	32	28	32	36	32
38	34	26	32	26	32	34	32
39	20	5	14	18	10	32	30
40	34	30	36	28	34	36	32
41	36	26	30	26	32	32	30
42	32	30	32	24	30	32	32
43	32	26	34	28	34	32	32
44	36	24	36	30	30	34	32
45	30	22	32	28	30	34	30
46	34	30	36	26	34	34	32

47	34	30	36	26	34	34	34
48	28	26	34	28	32	36	32
49	32	28	34	26	30	36	32
50	36	30	32	28	32	36	32
51	34	26	32	26	30	36	30
52	38	26	36	28	32	36	36
53	32	26	32	28	32	34	30
54	32	28	32	28	32	34	30
55	34	28	34	28	34	36	32
56	32	28	32	28	32	36	34
57	32	26	32	26	32	34	30
58	30	24	30	24	30	32	30
59	30	28	30	28	32	36	28
60	32	28	34	28	32	34	30
61	34	28	32	28	32	36	32

62	36	28	32	28	32	36	32
63	32	26	30	26	32	34	26
64	34	26	32	28	32	36	30
65	30	24	28	26	30	32	30
66	34	26	32	26	32	32	30
67	32	32	36	26	32	36	30
68	36	30	30	26	32	34	32
69	32	28	32	26	32	32	32
70	34	28	32	30	34	36	32
71	38	30	32	28	34	36	32
72	20	22	32	28	30	32	30
73	36	30	34	28	32	36	30
74	32	28	30	26	32	32	30
75	38	30	34	30	34	36	32
76	34	28	32	28	34	36	32

77	32	22	32	26	32	34	32
78	32	26	32	26	30	36	30
79	36	26	34	28	32	34	32
80	36	30	34	30	32	36	30
81	34	28	32	30	32	36	32
82	34	22	30	28	34	34	30
83	30	26	30	28	32	32	30
84	30	26	30	30	32	32	28
85	32	24	32	26	28	34	30
86	32	24	32	30	34	32	30
87	34	24	30	30	34	34	30
88	34	30	34	30	32	38	32
89	34	24	30	28	34	32	28
90	32	26	34	38	40	36	30
91	36	26	32	18	26	36	30

92	34	28	32	30	34	34	30
93	32	28	30	34	38	32	30
94	36	22	30	28	32	34	28
95	32	24	30	30	34	32	30
96	30	28	30	26	32	32	28
97	36	30	40	32	36	40	32
98	32	24	30	28	36	32	28
99	32	22	30	36	34	34	30
100	38	30	32	30	34	38	32
101	36	26	34	32	38	36	32
102	32	26	30	28	34	32	30
103	32	24	32	30	34	32	30
104	34	24	32	32	36	34	32
105	32	28	32	30	32	34	30
106	32	24	30	28	32	34	30

107	34	28	32	30	40	36	30
108	32	28	30	30	38	34	30
109	30	24	32	28	36	34	30
110	32	24	32	30	40	34	30
111	36	30	32	18	24	34	32
112	34	26	32	30	36	38	28
113	32	26	32	30	34	34	30
114	30	26	30	32	36	32	30
115	36	30	34	34	38	36	32
116	32	24	30	28	36	34	30
117	32	22	30	32	36	32	28
118	18	5	12	32	36	30	26
119	18	5	12	16	5	30	30
120	32	24	28	32	36	32	30
