

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA**



**DETERMINACIÓN DE PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD
DE *Escherichia coli* AISLADA DE NECROPSIAS DE AVES
CON COLIBACILOSIS, REALIZADAS EN EL
LABORATORIO DE REFERENCIA REGIONAL DE
SANIDAD ANIMAL (LARRSA) EN EL PERIODO DE LOS
AÑOS 2014-2018**

NORBERTO JAVIER MATZER ENRIQUEZ

Médico Veterinario

GUATEMALA, MAYO DE 2021

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA**



**DETERMINACIÓN DE PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD DE
Escherichia coli AISLADA DE NECROPSIAS DE AVES CON
COLIBACILOSIS, REALIZADAS EN EL LABORATORIO DE
REFERENCIA REGIONAL DE SANIDAD ANIMAL (LARRSA) EN EL
PERIODO DE LOS AÑOS 2014-2018**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

**PRESENTANDO A LA HONORABLE JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD
POR**

NORBERTO JAVIER MATZER ENRIQUEZ

Al conferírsele el título profesional de

Médico Veterinario

En el grado de Licenciado

GUATEMALA, MAYO DE 2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
JUNTA DIRECTIVA

DECANO:	M.A. Rodolfo Chang Shum
SECRETARIA:	M.Sc. Lucrecia Emperatriz Motta Rodríguez
VOCAL I:	M. Sc. Juan José Prem González
VOCAL II:	Lic. Zoot. Miguel Ángel Rodenas Argueta
VOCAL III:	M.V. Edwin Rigoberto Herrera Villatoro
VOCAL IV:	P. Agr. Luis Gerardo López Morales
VOCAL V:	Br. María José Solares Herrera

ASESORES

M. Sc. CONSUELO BEATRIZ SANTIZO CIFUENTES

M.A. JAIME ROLANDO MÉNDEZ SOSA

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

En cumplimiento con lo establecido por los reglamentos y normas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración el trabajo de graduación titulado:

**DETERMINACIÓN DE PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD DE
Escherichia coli AISLADA DE NECROPSIAS DE AVES CON
COLIBACILOSIS, REALIZADAS EN EL LABORATORIO DE
REFERENCIA REGIONAL DE SANIDAD ANIMAL (LARRSA) EN EL
PERIODO DE LOS AÑOS 2014-2018**

Que fuera aprobado por la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Como requisito previo a optar por el título de:

MÉDICO VETERINARIO

ACTO QUE DEDICO A:

La comunidad científica:

A todas las ramas de la ciencia y al progreso de la humanidad.

AGRADECIMIENTOS

- A MIS ASESORES: M. Sc. Beatriz Santizo y M.A. Jaime Méndez por su tiempo y colaboración en el proceso de redacción y aprobación del trabajo de tesis.
- A MI EVALUADORA: Dra. Jacqueline Escobar por su valioso apoyo en la elaboración de este trabajo de investigación.
- A LARRSA: Por haberme brindado la oportunidad de formar parte de su equipo durante mi EPS y permitirme usar sus instalaciones y archivos que fueron fundamentales para este trabajo de investigación.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	4
2.1 General.....	4
2.2 Específicos.....	4
III. REVISIÓN DE LITERATURA	5
3.1 Agente etiológico.....	5
3.2 Signos y lesiones.....	5
3.3 Patogenia.....	6
3.4 Resistencia antimicrobiana.....	8
3.5 Antibiótico de selección para <i>E. coli</i>	13
3.5.1 Quinolonas.....	13
3.5.2 Fosfomicina.....	14
3.5.3 Amoxicilina.....	15
3.5.4 Trimetoprim+sulfametoxazol.....	16
3.5.5 Florfenicol.....	16
3.6 Prueba de antibiograma.....	17
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	20
4.1 Materiales.....	20
4.1.1 Recursos humanos.....	20
4.1.2 Recursos de oficina.....	20
4.1.3 Centro de referencia.....	20
4.2 Metodología.....	21
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
VI. CONCLUSIONES	26
VII. RECOMENDACIONES	27
VIII. RESUMEN	28
SUMMARY.....	29

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
X. ANEXOS.....	35

I. INTRODUCCIÓN

Las aves de producción y el ganado bovino son los reservorios más importantes para la *Escherichia coli* patógena y el uso de antibióticos en las granjas es considerado el factor más importante para la formación, selección y diseminación de microorganismos resistentes (Rodríguez, 2014). La *E. coli* es un organismo comensal que se encuentra normalmente en los animales, sin embargo, algunas cepas son patógenas y causan infecciones como peritonitis, salpingitis, sinovitis, gastroenteritis, meningitis y septicemia (Avinews, 2016). La falta de regulación en el uso de antibióticos para tratar diferentes enfermedades y la evidencia más reciente sobre resistencia antimicrobiana ha alarmado a los sectores de salud pública a nivel mundial. No obstante, no existe información actualizada que indique la sensibilidad antimicrobiana de la *E. coli* que afecta a las aves en Guatemala y resulta necesario generar esta información que es de valor epidemiológico para la medicina veterinaria y salud pública nacional.

En un meta análisis de 39 estudios que se realizaron en diferentes puntos del mundo desde el año 2000 al 2018 evaluaron la elevada prevalencia de aislados de *E. coli* resistentes a diferentes antibióticos. Este estudio determinó que la resistencia antimicrobiana de *E. coli* no solo era relevante en humanos y animales, sino también se había extendido hacia fuentes de alimento y microorganismos que habitan la tierra y cuerpos de agua (Pormohammad, Nasiri, & Azimi, 2019). Estos microorganismos se pueden diseminar eficientemente por las heces e infectar fuentes de agua, el suelo y los alimentos. Por otro lado, el efecto de las aves migratorias permite la diseminación masiva de bacterias resistentes como fue demostrado en un estudio de aves silvestres como portadores de *E. coli* multi resistente publicado en el 2014 por Shobrak y Abo-amer. Las aves migratorias pueden entrar en contacto directamente con animales de granja o cuerpos de agua contaminadas con heces infectadas y diseminan de forma masiva estas cepas resistentes durante sus vuelos migratorios. La aparición de cepas de *E. coli*

resistentes en animales y humanos, acompañado de la contaminación del medio ambiente ha despertado el interés de la comunidad científica por realizar más estudios que determinen la magnitud de este problema. Eso dicho, el mecanismo de transmisión de resistencia a antimicrobianos entre cepas o especies de microorganismos aun no es claro y es necesario comprender mayores iniciativas de investigación para elucidar este proceso (Wong, 2014).

La resistencia antimicrobiana de *E. coli* es de especial importancia por ser el patógeno Gram negativo más común en humanos y animales. Esta investigación utilizó el método documental para determinar la susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *E. coli* aisladas de casos de aves que presentaron colibacilosis y fueron ingresadas a la sala de necropsia del Laboratorio Regional de Sanidad Animal (LARRSA) del 2014 al 2018. Los resultados que fueron analizados provinieron de 26 casos de pollitos, pollos y gallinas de diferentes sistemas de producción, regiones y edades. Cada caso consiste de una o más aves de un propietario que fueron elegidas por médicos veterinarios, el encargado del lote o terceros no identificados. Los aislados se recolectaron de tejidos afectados por *E. coli* o de un pool de órganos de todas las aves que conformaban cada caso. A partir de ese pool o tejido se utilizan medios de cultivo selectivos para obtener aislados puros de *E. coli* para finalmente realizar la prueba de antibiograma en agar Mueller-Hinton. Los procesos de necropsia, preparación del inóculo y la prueba de antibiograma (método Kirby-Bauer) se hicieron de acuerdo al reglamento técnico establecido en LARRSA que a su vez se rige a las disposiciones del CLSI. Hoy en día es indispensable identificar al agente etiológico en el manejo clínico de enfermedades infecciosas; de esa manera se puede crear un control terapéutico específico y desarrollar un historial de enfermedades del sector. En la microbiología esto es particularmente importante por la variedad de agentes antimicrobianos en el mercado que son utilizados de acuerdo a disponibilidad, eficacia, precio y tiempo de retiro (Reygaert, 2017). En Guatemala no existe ningún estudio donde se evalúan los patrones de susceptibilidad de *E. coli* aislado de aves vivas a pesar de ser una enfermedad de

alta prevalencia en el sector avícola. Esto se debe principalmente a la falta de entidades capaces de realizar las pruebas que son sometidas a estrictos protocolos internacionales y el por elevado costo que conlleva mantener una institución que pueda cumplir con todos los requisitos de bioseguridad exigidos por normas internacionales. Desde su apertura en el 2014, LARRSA es oficialmente el laboratorio de referencia regional para el diagnóstico veterinario con pruebas acreditadas por el Organismo Guatemalteco de Acreditación conforme a los requisitos de normas internacionales, con competencia técnica demostrada. Tomando en cuenta que LARRSA es la institución con mayor autoridad en el diagnóstico de enfermedades en aves de Guatemala, se puede contemplar que los resultados diagnósticos son de alto valor epidemiológico. Este estudio demostrará que la *E. coli* que afecta a las aves ha desarrollado resistencia a diferentes antimicrobianos que ya no puede ir inadvertido y que los médicos veterinarios de Guatemala deben tomar en cuenta durante el tratamiento y prevención de enfermedades bacterianas que afectan a las aves en el sector público y privado.

II. OBJETIVOS

2.1 General

- Generar información sobre la susceptibilidad antimicrobiana de *E. coli* obtenido de aves examinadas en LARRSA del año 2014 al 2018.

2.2 Específicos

- Determinar la susceptibilidad antimicrobiana de *E. coli* aislada de aves examinadas en LARRSA.

III. REVISIÓN DE LITERATURA

3.1 Agente etiológico

La colibacilosis es una enfermedad causada por la *Escherichia coli*. La patología se puede desarrollar como una enfermedad primaria al entrar en contacto con una cepa altamente patogénica o virulenta o bien por situaciones de mal manejo, estrés o cuadros con otras enfermedades como la enfermedad de Gumboro (Chauhan & Roy, 2007). La colibacilosis ocurre en todo el mundo sin excepciones. Estos microorganismos pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae* son bacilos Gram negativo, no esporulados, anaerobios facultativos, miden aproximadamente 3 micras de largo y 5 micras de ancho y poseen la capacidad de movimiento por la presencia de flagelos periticos. Microbiológicamente, la *E. coli* fermenta la glucosa y lactosa, son catalasa positivos, oxidasa negativa, indol positivo, urea negativa, citrato negativo y reducen nitrato en nitrito (Rodríguez, 2014).

3.2 Signos y lesiones

Los síntomas más comunes en aves jóvenes es diarrea. Se evidencia una acumulación de heces pastosas en las plumas alrededor de la cloaca. También es común observar depresión, anorexia, disnea y estornudos. A nivel respiratorio las membranas de los sacos aéreos pueden engrosarse y tomar una apariencia turbia. En el hígado puede formarse una película de exudado fibroso y en ciertas ocasiones viene acompañado por un congestionamiento hepático (Chauhan & Roy, 2007). En pollitos recién nacidos produce onfalitis por invasión del ombligo y saco vitelino durante la incubación o por un mal manejo en la primera semana de crianza. Los pollitos se ponen tristes, pierden peso, se inflama el abdomen y mueren antes de la primera semana. Los que sobreviven nunca llegan a tasas de producción aceptables o quedan susceptibles a diferentes enfermedades en el futuro. Por otro lado, en aves adultas se evidencia frecuentemente aerosaculitis, ooforitis, salpingitis,

peritonitis, celulitis, Síndrome de la cabeza hinchada, meningitis, coligranulomas, pericarditis, esplenomegalia, polyserositis y perihepatitis (Abdul-Aziz, 2017).

3.3 Patogenia

La *E. coli* se encuentra en el aparato digestivo y se puede difundir con tremenda efectividad mediante las heces. Diversos estudios indican que el origen central de la colibacilosis es la cepa cloacal, donde hasta el 15% de la población colibacilar intestinal pertenece a cepas con potencial patogénico. Pueden llegar a formar aerosoles a partir de las heces contaminadas en un ambiente polvoriento y multiplicarse en células del aparato respiratorio superior. La primera infección por *E. coli* se da con relativa facilidad en los sacos aéreos y pulmones ya que estos carecen de un sistema de protección inmunitario efectivo. Las bacterias se pueden multiplicar con facilidad e ingresan al torrente sanguíneo y se diseminan al resto de los órganos (Carranza, León, Neumann & Kromm, 2012). En el caso de aves reproductoras, cuando se lleva a cabo la síntesis de la yema en el hígado, la *E. coli* puede contaminar las futuras generaciones de pollitos antes de su incubación. Similarmente, el huevo manchado con heces contaminadas es una fuente de infección en incubadoras, en especial si la proliferación de la bacteria dentro del huevo produce (por yema contaminada o huevo sucio) “huevos bomba” que estallan dentro de la incubadora e infectan a huevos libres de la enfermedad (Avinews, 2016).

Las *E. coli* patógenas forman parte natural de la microbiota intestinal del ave, comportándose como patógenos oportunistas. Las bacterias se aprovechan de los periodos de inmunosupresión o cuando ingresa otra enfermedad para manifestar su acción patógena. Es importante considerar que lo que separa una *E. coli* patógena de una no patógena son sus factores de virulencia (Kmet' & Piatnicová 2010). Las cepas patógenas tienen marcadores que se pueden detectar y así caracterizar. La *E. coli* es un microorganismo versátil y ubicuo que puede moverse de comensal a

oportunista hasta ser una bacteria virulenta especializada, con la capacidad de causar diferentes enfermedades. Para causar una infección, la *E. coli* comensal puede adquirir una combinación de elementos genéticos móviles que le permiten volverse en un patógeno con alta adaptabilidad capaz de infectar a diferentes huéspedes y tejidos (Reygaert, 2017).

Eso dicho, los aislados de *E. coli* se pueden clasificar en patotipos, tomando en cuenta la combinación de factores de virulencia, pertenencia a diferentes serotipos y el tipo de infección o síndrome que producen. Los 6 patotipos más relevantes son *E. coli* de adhesina difusa (DAEC), *E. coli* enterotoxigenica (ETEC), *E. coli* enteroagregativa (EAaggEC), *E. coli* enteropatogénica (EPEC), *E. coli* enterohemorrágica (EHEC), y *E. coli* enteroinvasiva (EIEC). No obstante, existen un total de 22 patotipos diferentes de aislados clínicos y 25 de origen fecal. Son 6 patotipos que representan casi el 80% de los aislados clínicos—de los cuales dos representan el 50% (Reygaert, 2017). Desde el punto de vista antigénico la tipificación serológica se hace a partir de los antígenos somático (O), flagelar (H) y capsular (K). Los serogrupos O1, O2, O20, O78 y O80 son considerados los más relevantes en cuadros de colibacilosis aviar dentro de un grupo de más de 150 serogrupos (representan más del 50% del total de aislados clínicos). Adicionalmente, se han identificado 56 antígenos H y 80 antígenos K. Esta forma de clasificación serológica resulta útil en estudios epidemiológicos y de patogénesis, facilitando la diferenciación de cepas virulentas de no virulentas. La combinación específica de los antígenos O y H define el serotipo de una bacteria (como es el caso de la reconocida O157:H7), mientras que el antígeno somático hace referencia al serogrupo de la cepa de *E. coli*. Tomando eso en cuenta, se describen más de 56 antígenos H que permiten completar su clasificación en serotipos O:H. En otras palabras, los brotes de colibacilosis aviar son en su mayoría causados por más de una cepa. La diversidad de serogrupos y serotipos subraya la elevada diversidad y heterogeneidad de las cepas responsables de colibacilosis aviar. Por este motivo

es imperativo caracterizar las cepas de *E. coli* de cada granja o región para poder llevar a cabo un programa de control efectivo (Carranza et al., 2012).

3.4 Resistencia antimicrobiana

En la última década, el sector de producción avícola ha dado grandes pasos en tecnología y capacidad productiva. El crecimiento de la población humana, potencial adquisitivo y la urbanización son fuertes promotores del desarrollo de pequeñas y grandes producciones avícolas. Para aliviar la pobreza y asegurar la seguridad alimenticia de regiones en desarrollo, diferentes entidades gubernamentales y no gubernamentales han implementado varias estrategias y proyectos de producción avícola en diferentes regiones, en especial áreas rurales. Todo esto implica el uso masivo de antibióticos en las producciones de animales para controlar y prevenir enfermedades de origen bacteriano. Desafortunadamente, la gran mayoría de explotaciones no cuentan con el asesoramiento técnico en el manejo de animales y regulación de antibióticos, fomentando la posibilidad de una elevada tasa de formación de bacterias resistentes que se pueden diseminar entre especies y el medio ambiente (Oguttu, Veary, & Picard 2018). No obstante, la medicación rutinaria en granjas tecnificadas o semi tecnificadas crea el mayor reservorio de bacterias resistentes capaces de causar enfermedades en humanos, animales o de traspasar resistencia a microorganismos de diferentes especies (Davis et al., 2018). Para determinar el origen y la magnitud de este problema, con el fin de elaborar estrategias viables de control epidemiológico, es fundamental ubicar los puntos de riesgo utilizando evidencia empírica y el efecto de diferentes explotaciones avícolas sobre la salud de las aves que habitan una región.

Un estudio que se realizó con carne de pollo en distintas explotaciones ubicadas en Arizona, Estados Unidos evaluó la relación entre resistencia antimicrobiana y el tipo de manejo. Los autores demostraron que contrario al pensamiento popular, el manejo convencional, libre de antibiótico y orgánico no

determinaba la prevalencia de resistencia antimicrobiana en aislados de *E. coli* de pollo procesado contaminado. La única excepción fue Gentamicina, que se aplica comúnmente durante la vacunación *in ovo* en los sistemas de producción de los Estados Unidos como medida preventiva de cuadros bacterianos en embriones y neonatos (Davis et al., 2018). En este mismo estudio, a parte de la gentamicina, se presentó alta resistencia contra tetraciclina. Los autores mencionaron que la resistencia contra tetraciclina persistió en una granja después de haber abandonado su uso durante más de 6 meses, señalando la complejidad de los mecanismos de resistencia antimicrobiana y su capacidad de persistir en poblaciones sin medicación durante un periodo indeterminado. Tomando eso en cuenta, es importante notar que las regulaciones que se llevan a cabo antes y después del periodo de nacimiento a sacrificio (granjas de reproductoras y plantas procesadoras), puede ser un factor importante en la susceptibilidad antimicrobiana de *E. coli* en los diferentes sistemas de producción avícola a pesar de las técnicas de bioseguridad implementadas durante su fase de crianza y producción. A diferencia de las empresas destinadas a la producción de carne o huevo, en la mayoría de casos el uso de antibióticos en las granjas de reproductoras no es regulado por las entidades gubernamentales o los protocolos de manejos libres de antibiótico (Davis et al., 2018). Otro estudio recalcó este mismo punto demostrando que no existe una diferencia significativa en resistencia antimicrobiana entre las cepas de *E. coli* de granjas convencionales y granjas orgánicas, sugiriendo que las explotaciones orgánicas probablemente están expuestas a cepas resistentes del medio ambiente, reproductoras contaminadas o granjas cercanas (Manishimwe, Buhire, Uyisunze, Turikumwenayo & Tukei 2017). Por lo tanto, la capacidad de la *E. coli* para derivarse de múltiples puntos, de adaptarse a ambientes orgánicos e inorgánicos, su capacidad de intercambio de mecanismos de resistencia con otros microorganismos y su capacidad de memoria antimicrobiana resaltan la importancia de realizar estudios de resistencia de forma rutinaria en cada región de interés.

Los genes de resistencia existen de forma natural en el medio ambiente como respuesta a la presión selectiva en la naturaleza. Los humanos han aplicado una presión selectiva adicional para la resistencia antimicrobiana por el alto volumen de producción, consumo y aplicación de fármacos sin regulación. Las fuerzas físicas como el viento, lluvias, cambio climático, la corriente de los ríos, etc. y biológicas también causan diseminación masiva de resistencia a través de numerosos ambientes como ha sucedido con la migración de aves silvestres—que es un punto de alta relevancia en Guatemala por la gran diversidad de aves silvestres locales y migratorias (Shobrak & Abo-Amer, 2014). Basado en la variación genética presente en la *E. coli*, las cepas patógenas han acelerado su capacidad de mutación y recombinación; adicionalmente, se ha determinado que su virulencia es el factor principal en el aumento de recombinaciones. Estas características pueden impulsar la población bacteriana a adquirir mayor resistencia. Algunos estudios han expuesto un modelo donde la *E. coli* en su forma comensal mantiene bajas frecuencias de recombinación homóloga, pero con la posibilidad de adquirir nuevos genes que resultan en su capacidad virulenta por intercambio genético horizontal (Reygaert, 2017). En otras palabras, existe evidencia que indica que las cepas no patógenas que conforman la microbiota de aves pueden estar involucradas en la transferencia de mecanismos de resistencia con cepas patógenas. Esto se debe no solo por el uso indiscriminado de antibióticos en cuadros donde la *E. coli* no es el agente primario o secundario, sino también por el hábito de recibir la pollita con antibiótico para reducir la mortalidad por onfalitis e infección del saco vitelino durante la primera semana en la granja (Oguttu et al., 2008).

La mayoría de los genes de resistencia antimicrobiana se encuentran en transposones, integrones y/o plásmidos que pueden ser transferidos entre bacterias de la misma o diferente especie e inclusive a la microbiota de humanos y animales (Reygaert, 2017). Los genes que confieren resistencia a antibióticos se han distribuido ampliamente en el medio ambiente incluso desde antes del uso de quimioterapias. Sin embargo, es altamente probable que las actividades humanas

sean la fuerza principal detrás de la resistencia reportada en el aire y cuerpos de agua. Estudios en África con babuinos africanos y ganado bovino demuestran que la proximidad humana tiende a generar una mayor cantidad de enterobacterias resistentes a antimicrobianos (Rwego, Isabirye-Basuta, Gillespie & Goldberg 2008). A pesar de ser un estudio que se llevó a cabo en otro continente y con diferentes especies animales, Guatemala es un país con una elevada población rural que aun depende de aves y ganado bovino para subsistir. De igual manera, la cultura de higiene deficiente en Guatemala y el constante contacto con animales sin el cuidado pertinente, seguramente fomenta la relación entre cepas de *E. coli* patógenas y no patógenas entre humanos y especies animales.

Existen varios factores que están implicados en la resistencia, sensibilidad y diseminación de resistencia a antibióticos como barreras impermeables, bombas de eflujo multi drogas, mutaciones e inactivación del antibiótico. Las bacterias que cuentan con una barrera impermeable son intrínsecamente resistentes a ciertos antibióticos porque su membrana es, como el nombre indica, impermeable o no poseen el receptor específico al antibiótico. Las bombas de eflujo protegen a la bacteria contra moléculas tóxicas funcionando como un mecanismo de transporte activo hacia el exterior de la célula. Algunos transportadores, como los de la familia de división de nodulación de resistencia pueden bombear antibióticos directamente fuera de la célula, mientras otros lo secretan dentro del periplasma de la célula (Reygaert, 2017). Sin embargo, la mayor causa de resistencia en un gran número de bacilos Gram negativo como la *E. coli*, es su habilidad de generar betalactamasas de espectro extendido (ESBL). Estas son enzimas que pueden inactivar a la penicilina y cefalosporinas. Adicionalmente, esta resistencia se puede manifestar rápidamente. Es probable que aislados de *E. coli* que sean resistentes a ceftriaxona se deba a cepas que exhiban ESBL y esté atribuido a la resistencia cruzada con amoxicilina, un beta-lactámico que es utilizado en numerosas instancias de tratamiento. Similarmente, se ha reportado que exponer a la *E. coli* a bajos niveles de tetraciclina induce la expresión de un loci genético que regula la

susceptibilidad a cefalosporinas, penicilina, cloranfenicol, tetraciclina, ácido nalidíxico y fluoroquinolonas (Oguttu et al., 2008). Otro ejemplo de resistencia cruzada se observó en un estudio por SANVAD en el 2007 donde se confirma que la resistencia a enrofloxacin en aislados de pollo de engorde sano es alta posiblemente no solo por el uso de este antibiótico en específico, sino por la resistencia cruzada al momento de medicar con otras fluoroquinolonas como norfloxacin y ciprofloxacina.

Las mutaciones genéticas de resistencia pueden causar una modificación en la proteína objetivo, por ejemplo, al inhabilitar el punto de unión con el antibiótico sin cambiar la funcionalidad de la proteína. Ejemplos específicos incluyen mutaciones en la girasa, que puede causar resistencia a fluoroquinolonas; en el ARN polimerasa de la subunidad B que causa resistencia a rifampicina; y en la subunidad ribosomal 30S de la proteína S12 que causa resistencia contra estreptomycin. La inactivación del antibiótico puede ocurrir por modificación covalente del antibiótico, como la catalización por acetiltransferasa que actúa en los aminoglucósidos. Similarmente, lo puede hacer por degradación del antibiótico como se da en la degradación hidrolítica del anillo B-lactámico de los antibióticos B-lactamasa (Reygaert, 2017). En un estudio realizado en el 2009 se determinó que aislados no identificados de *E. coli* que resultaron resistente a numerosos antibióticos contenían plásmidos (64%) de los cuales el 76% eran capaces de transferirlos, aportando a la resistencia antimicrobiana. Estos plásmidos son comunes entre las enterobacterias y pueden poseer múltiples genes de resistencia (Uma, Prabhakar, Rajendran, Kavitha & Sarayu 2009). Una mutación relevante a la resistencia contra quinolonas es una determinada por la mutación en la región determinante de resistencia de quinolonas (QRDR) del gen *gyrA* de la topoisomerasa que generalmente lleva a la resistencia contra el ácido nalidíxico, una quinolona de espectro reducido y cierto grado de resistencia contra fluorquinolonas. Por otro lado, dos o más mutaciones en *gyrA* o *parC* pueden otorgar una alta resistencia contra fluorquinolonas. Posteriormente, se

ha reportado que mutaciones en *marR* del operón *marRAB* conducen a resistencia múltiple antimicrobiana entre aislados de *E. coli* (Oguttu et al., 2008).

La velocidad en que se puede desarrollar y dispersar la resistencia también es de gran interés e importancia para la comunidad científica. En un estudio por Oguttu en el 2008, se obtuvieron aislados de una granja donde se practicaba un sistema de producción estándar todo dentro todo fuera de 35-42 días con manejo de limpieza y desinfección posterior a la venta de cada lote. Sin embargo, la elevada resistencia reportada demostraba la habilidad de las bacterias para desarrollar resistencia rápidamente o la habilidad de pocas bacterias resistentes para sobrevivir y repoblar la galera cuando eran expuestas a presión antimicrobiana. En otro estudio por Gouws y Broezel (2000), se determinó que todas las enterobacterias de aves alimentadas con alimento medicado con tetraciclina desarrollaban resistencia en tan solo 36 a 48 horas. En 3 meses, la resistencia contra tetraciclina observada en el estudio iba acompañada con resistencia contra ampicilina, carbenicilina y sulfonamidas. Esto indica que la resistencia cruzada se puede diseminar potencialmente tan rápido como se desarrolla la resistencia del antibiótico en uso.

3.5 Antibióticos de selección para *E. coli*

3.5.1 Quinolonas

Las quinolonas son uno de los grupos de antibióticos de mayor desarrollo. Son bactericidas de amplio espectro, eficaces contra bacterias Gram negativas y Gram positivas. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la actividad de las topoisomerasas del ADN de tipo IIA procariontas, enzimas esenciales para la integridad y función del ácido nucleico. Esta acción inhibitoria depende de su concentración en el citosol bacteriano. Las quinolonas pueden atravesar la membrana externa por porinas o por medio de difusión. Todas las quinolonas actúan sobre el ADN girasa, pero las fluorquinolonas (como la enrofloxacin y

ciprofloxacina) actúan además sobre la topoisomerasa IV. La actividad de las bacterias Gram negativo depende de la inhibición de la girasa, mientras la acción sobre los Gram positivos depende de la inhibición de la topoisomerasa IV. Al inhibir el sistema enzimático, ocurre un colapso en el metabolismo ya que la información vital no puede ser copiada durante la fase de multiplicación de las bacterias, provocando su muerte. La inhibición de la enzima topoisomerasa IV no permite la separación de las cromátidas hermanas en la replicación del ADN bacteriano (Serra, 2008).

Como se mencionó anteriormente, dentro del grupo de quinolonas se encuentran la enrofloxacin (C₁₉H₂₂FN₃O₃) y ciprofloxacina (C₁₇H₁₈FN₃O₃). Su espectro y acción antibacteriana varían según la generación y determina las diferentes concentraciones de droga en el sitio de infección o dentro de los microorganismos, diferentes cinéticas de formación/disociación de los aductos y/o activación de mecanismos letales. Eso dicho, la ciprofloxacina pertenece a la segunda generación y la enrofloxacin pertenece a la tercera generación de quinolonas. Las fluorquinolonas se absorben muy bien vía oral, alcanzan concentraciones tisulares importantes y poseen una vida media relativamente prolongada que permite dosificarlas en intervalos de 12 a 24 horas. Similar a las tetraciclinas, las quinolonas forman quelatos insolubles con cationes di o trivalente. Esta propiedad tiene relevancia farmacocinética, farmacodinámica y toxicológica. (Vignoli, 2000).

3.5.2. Fosfomicina

La fosfomicina (C₃H₇O₄P) es un antibiótico que pertenece al grupo de fosfonatos. Inicialmente fue aislado de una cepa del hongo *Streptomyces fradie* y posteriormente se obtuvo de otras especies de *Streptomyces*, *Pseudomonas viridiflava* y *Pencillium*, sin embargo, en la actualidad se produce únicamente por síntesis química. La molécula es hidrosoluble, semejante al fosfoenolpiruvato— el

enlace epoxi es el responsable de la actividad antibacteriana. La sustitución de los dos átomos de hidrógeno del radical fosfórico por otros de sodio o uno de calcio da lugar a las sales disódicas, para administración parenteral, o cálcica para la vía oral (Vignoli, 2000).

La fosfomicina ingresa a las bacterias por medio de dos sistemas de permeasas. Una vez dentro de la bacteria, impide la síntesis de la pared bacteriana y por ser análogo a la enzima UDP-*N*-acetilglucosamina-3-0-enolpiruvil transferasa (MurA), inhibe por competición a la enzima que cataliza la primera etapa de biosíntesis del hetero polímero del peptidoglicano, previo a la incorporación del fosfoenolpiruvato que permite la síntesis del ácido uridin-difosfo-*N*-acetil-murámico. El antibiótico actúa durante la fase de crecimiento de las bacterias y su mecanismo es de un bactericida. El espectro de la fosfomicina es amplio y abarca a la mayoría de bacterias, tanto Gram negativas como Gram positivas (Gobernado, 2003).

3.5.3 Amoxicilina

La amoxicilina (C₁₆H₁₉N₃O₅S) es una penicilina semisintética de amplio espectro, similar a la ampicilina. Posee un espectro de actividad antibacteriana superior a la penicilina, sin embargo, no es estable frente a las betas lactamasas. Es un bactericida que inhibe la acción de peptidasas y carboxipeptidasas, impidiendo la síntesis de la pared celular. Su mecanismo de acción consiste en la unión e inactivación de las proteínas de unión a la penicilina (PBP) localizados en la membrana interna de la pared bacteriana. La inactivación de los PBP interfiere con la formación de cadenas de peptidoglicanos necesarios para la rigidez y fuerza de la pared bacteriana. Esto interrumpe la síntesis de la pared bacteriana y resulta en una pared debilitada que finalmente causa lisis celular. Este antibiótico no es resistente ante la acción hidrolítica de las betas lactamasas y resulta necesario administrarlo en su presentación con ácido clavulánico (Papich, 2016).

La amoxicilina tiene un espectro de acción reducido que incluye estreptococos, estafilococos que no producen beta lactamasa y otros bacilos y cocos Gram positivos. La mayoría de bacilos Gram negativos ya son resistentes, con la posible excepción de algunas especies como *Proteus sp.* y *Pasteurella multocida* (Papich, 2016).

3.5.4 Trimetoprim+sulfametoxazol

Este antibiótico es la asociación en una proporción fija de 1:5 de trimetoprim y sulfametoxazol. El trimetoprim ($C_{14}H_{18}N_4O_3$) está disponible como mono fármaco o en combinación con sulfametoxazol ($C_{10}H_{11}N_3O_3S$). En conjunto, los medicamentos actúan sinérgicamente bloqueando pasos sucesivos del metabolismo del folato en las bacterias. El trimetoprim impide la reducción del dihidrofolato a tetrahidrofolato al inhibir la enzima dihidrofolato reductasa. La inhibición de la enzima agota las reservas de folato, un cofactor esencial en la biosíntesis del ADN bacteriano, por lo que impide la división del microorganismo. Por otro lado, el sulfametoxazol inhibe la conversión de ácido *p*-aminobenzoico (PABA) en dihidropteroato al actuar como agonista competitivo del PABA. Las sulfonamidas inhiben a la dihidropteroato sintetasa, la enzima bacteriana que da origen a la incorporación del PABA en el ácido dihidropteroico, el precursor del ácido fólico. El ácido fólico es un metabolito importante en la síntesis de ADN. A pesar de que ambos antibióticos por si solo son bacteriostáticos, su efecto sinérgico produce una actividad antibacteriana que suele ser bactericida (Patiño, 2008).

3.5.5 Florfenicol

El florfenicol ($C_{12}H_{14}Cl_2FNO_4S$) es un antibiótico bacteriostático, derivado del tianfenicol que comparte el mismo mecanismo de acción que el cloranfenicol. Sin embargo, estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren que es más activo que el cloranfenicol y el tianfenicol, y además parece tener mayor actividad bactericida de lo que se

pensaba anteriormente. El florfenicol tiene un amplio espectro de efecto, incluyendo a todos los microorganismos sensibles al cloranfenicol como bacilos Gram negativos, cocos Gram positivos y otras bacterias atípicas como *Mycoplasma* (Bregante, n.d.).

El mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis proteica bacteriana. Se une de forma reversible a la subunidad 50s de los ribosomas bacterianos e inhibe la enzima peptidiltransferasa, impidiendo la transferencia de aminoácidos a cadenas peptídicas y subsecuentemente la formación de proteínas. El florfenicol tiene un átomo de fluoruro en lugar de un grupo hidroxilo localizado en el carbón 3 del cloranfenicol y tianfenicol. Esto permite al florfenicol ser menos susceptible a la desactivación bacteriana de microorganismos que hayan generado resistencia. Similarmente, el florfenicol y tianfenicol difieren del cloranfenicol en que poseen un grupo sulfometil en lugar de un grupo nitro. Estas son modificaciones importantes que representan variaciones en el comportamiento del florfenicol y tianfenicol versus el cloranfenicol en el tema de toxicidad sanguínea (Bregante, n.d.).

3.6 Prueba de antibiograma

Los patrones de susceptibilidad se han vuelto cada vez más impredecibles en especial en bacilos Gram – como la *E. coli*. La resistencia a diferentes fármacos ha aumentado y resulta extremadamente útil evaluar el comportamiento de las diferentes cepas que afectan a una región periódicamente (Pormohammad, Nasiri, & Azimi, 2019). La prueba de antibiograma, también conocida como prueba de sensibilidad microbiana, se determinan la susceptibilidad de un microorganismo frente a los medicamentos antimicrobianos a partir de la exposición de una concentración estandarizada del microorganismo a los fármacos. Las pruebas se realizan in vitro, pero es importante tomar en cuenta que no se toman en cuenta los numerosos factores que pueden influir sobre los resultados de susceptibilidad in

vivo tal como farmacodinamia, farmacocinética, estado inmunitario del huésped, calidad del producto utilizado, etc. (Hazen, 2018). Conforme se obtienen más resultados, se puede crear un perfil donde se presenta en término de porcentajes de resistencia y susceptibilidad que presentó un microorganismo frente a un antibiótico en particular en un a región. Para que los estudios de sensibilidad de microorganismos tengan validez, es necesario que todos los procedimientos de laboratorio cumplan con ciertos requisitos de calidad y utilicen una normalización de su metodología. Esta estandarización de métodos de prueba que es avalado por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) permite comparar las tendencias de resistencia entre laboratorios del mismo o diferentes países (Hazen, 2018).

A pesar de ser una prueba puramente cualitativa, el procedimiento de difusión por disco o técnica Kirby-Bauer es de gran utilidad por ser una técnica rápida, practica y reproducible. Los discos para antibiograma son producidos en instituciones especializadas que se rigen bajo un estricto protocolo de control internacional. Cada disco contiene una concentración predeterminada de antibiótico que permite una correlación precisa con la concentración mínima inhibitoria que el antibiótico alcanza *in vivo* según los resultados de resistencia o susceptibilidad. Si la bacteria resulta sensible en la prueba, existe una buena probabilidad de éxito terapéutico en el caso de un tratamiento a la dosis habitual. Por el otro lado, si la bacteria es resistente, la probabilidad de éxito terapéutico es nula o muy reducida sin importar el tipo de tratamiento. Durante mucho tiempo, este método permitió agilizar la determinación de sensibilidad de microorganismos frente a numerosos antimicrobianos simultáneamente (Hazen, 2018).

La preparación del inóculo inicia con la recolección de muestras en un ambiente controlado, preferiblemente un laboratorio especializado. Este cultivo inicial se deja incubar en condiciones óptimas para el crecimiento de la enterobacteria en medios de cultivo selectivos. Una vez se obtenga un cultivo puro del microorganismo, se coloca en agar Mueller-Hinton por medio de siembra

masiva. El agar Mueller-Hinton es un medio nutritivo no selectivo, diseñado y seleccionado por el CLSI para ser utilizado en forma rutinaria en la realización del antibiograma en medio solido ya que promueve el desarrollo bacteriano, garantiza reproducibilidad en cada lote, dentro de su fórmula posee un contenido bajo de inhibidores de sulfonamidas, trimetoprim y tetraciclina y debido a una gran cantidad de datos adicionales que han sido evaluados y aceptados usando este medio de cultivo (Britania, 2015).

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Materiales

4.1.1 Recursos humanos

- Estudiante investigador.
- Asesores médicos veterinarios.
- Regente veterinario.
- Evaluador veterinario.
- Operadores de laboratorio.

4.1.2 Recursos de oficina

- Cuaderno.
- Lapicero.
- Bata de laboratorio.
- Registro de resultados de antibiograma.
- Registro electrónico de resultados de bacteriología.
- Laptop.
- Microsoft Word.
- Microsoft Excel.
- Microsoft PowerPoint.

4.1.3 Centro de referencia

- Internet.
- Registros de LARRSA.

4.2 Metodología

Esta investigación utilizó el método documental para determinar la susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *E. coli* aisladas de casos de aves que presentaron colibacilosis y fueron ingresadas a la sala de necropsia del Laboratorio Regional de Sanidad Animal (LARRSA) del 2014 al 2018. Los resultados que fueron analizados provinieron de 26 casos de pollitos, pollos y gallinas de diferentes sistemas de producción, regiones y edades. Cada caso consiste de una o más aves de un propietario que fueron elegidas por médicos veterinarios, el encargado del lote o terceros no identificados. Los aislados se recolectaron de tejidos afectados por *E. coli* o de un pool de órganos de todas las aves que conformaban cada caso. A partir de ese pool o tejido se utilizan medios de cultivo selectivos para obtener aislados puros de *E. coli* para finalmente realizar la prueba de antibiograma en agar Mueller-Hinton. Los procesos de necropsia, preparación del inóculo y la prueba de antibiograma (método Kirby-Bauer) se hicieron de acuerdo al reglamento técnico establecido en LARRSA que a su vez se rige a las disposiciones del CLSI. Por motivos de logística y disponibilidad de inventario, no siempre contaban con la selección completa de antibióticos desde que se inició el servicio de antibiograma en LARRSA, por lo que únicamente se tomaron en cuenta los antibióticos que fueron utilizados en la mayoría de casos.

El método de medición de halos de inhibición permite evaluar y determinar la efectividad del antibiótico sobre el desarrollo del microorganismo. La lectura de interpretación se hizo de acuerdo a las concentraciones de los sensidiscos que a su vez corresponden a el CLSI. La casa comercial de cada sensidisco indica el grado de susceptibilidad de cada antimicrobiano de acuerdo al diámetro de crecimiento bacteriano alrededor del sensidisco. Basado en estos diámetros se comprueba si la bacteria es sensible o resistente al antibiótico en cuestión.

Los resultados fueron seleccionados de la base de datos interna de LARRSA y se ingresaron en una base de datos electrónica, para la cual se utilizó Microsoft Excel. La susceptibilidad antimicrobiana se determina por el porcentaje de resistencia o sensibilidad de cada antibiótico entre todos los casos en cuestión. Los diferentes estudios de patrones de susceptibilidad utilizan esta técnica de porcentajes para evaluar las tendencias de susceptibilidad entre regiones específicas, periodos de tiempo y/o poblaciones humanas y animales.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Todos los resultados provienen de 26 diferentes casos de aves enfermas que llegaron a LARRSA durante 5 años. Las cepas de *E. coli* mostraron mayor resistencia contra trimetoprim+sulfa (77%), trimetoprim (75%), amoxicilina (70%) y ciprofloxacina (47%). Por otro lado, las cepas de *E. coli* mostraron una menor resistencia contra fosfomicina (19%), fosfomicina+tilosina (18%), enrofloxacina (32%) y florfenicol (40%). La sulfa sola no se menciona principalmente por dos razones: no hay suficientes pruebas que evalúen su efectividad y el resultado de trimetoprim+sulfa sugiere que la sulfa no influyó de forma notable sobre los resultados finales aun al complementar el mecanismo de acción del trimetoprim.

Hay una diferencia distinguible de más del 50% de efectividad entre el antibiótico menos efectivo y el más efectivo. Esta diferencia es importante para identificar la magnitud de resistencia que ha generado la *E. coli* desde que se inició este servicio en LARRSA. Es importante notar que las cepas de *E. coli* presentan resistencia del 75% para arriba frente a trimetoprim, un resultado consistente que reitera la tendencia de resistencia hacia trimetoprim, inclusive al adicionar sulfa.

Dentro del grupo de quinolonas, la enrofloxacina (resistencia del 32%) es un 15% más efectiva comparada a la ciprofloxacina (resistencia del 47%). Una posible explicación es el uso masivo de ciprofloxacina en humanos y animales, mientras que la enrofloxacina únicamente se utiliza en especies animales. Otro factor a considerar es que las diferentes cepas que se encuentran en los rastros, granjas y los mismos trabajadores tienden a interactuar y adquirir nuevos mecanismos de resistencia antimicrobiana (Reygaert, 2017). Por este motivo las empresas han invertido más tiempo y dinero en medidas de higiene, vacío sanitario y desinfección del personal y las instalaciones con el fin de reducir esta interacción microbiana. Inevitablemente esto crea un ciclo vicioso que promueve el intercambio de genes

de resistencia antimicrobiana entre cepas que se encuentran en el consumidor final, el trabajador y las aves (Oguttu et al., 2008).

Existen varios factores que están implicados en los resultados de resistencia antimicrobiana total. Sin embargo, en el caso de trimetoprim y amoxicilina existe un proceso de adaptación de las bacterias que ofrece una respuesta a la resistencia cruzada entre ellas. De acuerdo a un estudio realizado en infecciones urinarias en humanos, se evidenció que la resistencia de cepas de *E. coli* contra amoxicilina, gentamicina, amoxicilina con ácido clavulánico, tetraciclina y eritromicina eran cotransferibles con trimetoprim. En otras palabras, la *E. coli* tendía a transferir genes de resistencia a estos antibióticos entre diferentes cepas (Olorunmola & Kolawole, 2013). Esto va de la mano con los resultados obtenidos en el presente estudio realizado en LARRSA, donde las cepas de *E. coli* mostraron mayor resistencia al tratamiento con trimetoprim o amoxicilina. Por lo tanto, la evidencia empírica y teórica sugiere que hay una relación de cepas de *E. coli* resistentes a amoxicilina y trimetoprim que afecta a las aves en Guatemala.

Adicionalmente, dentro de los mismos resultados del estudio de Olorunmola, la *E. coli* era un 85% resistente a trimetoprim comparado a una resistencia del 66% contra ciprofloxacina. Los resultados del estudio realizado en LARRSA dieron resultados similares, donde se observó que las cepas de *E. coli* eran un 76% resistentes en promedio al trimetoprim y 47% a la ciprofloxacina. Es importante tomar en cuenta que la resistencia en el estudio de Suarez puede ser más marcada principalmente porque los tratamientos en humanos tienden a ser por más tiempo y en mayor escala que en animales. No obstante, es necesario llevar a cabo más estudios para determinar la correlación entre resistencia antimicrobiana de *E. coli* en humanos y aves.

Otro factor importante ha sido el uso constante y poco regulado de antibióticos en los diferentes puntos de producción de aves como alimentación, reproducción,

calidad del pollito y manejos preventivos y curativos que crean un medio ideal para que se dé la resistencia cruzada entre diferentes cepas. Todas estas variables se manifestaron en el estudio como resultados inconsistentes. Ningún antibiótico evaluado en este estudio fue efectivo en todos los casos, inclusive en uno de los casos los antibióticos de elección fueron amoxicilina y enrofloxacin. En general los resultados tienden a variar de forma impredecible y es difícil recomendar un tratamiento con total confianza de efectividad.

Los altos niveles de resistencia antimicrobiana que se pueden observar en este estudio y en la literatura requieren de una respuesta coordinada por parte de médicos humanos y médicos veterinarios. En el futuro será necesario implementar protocolos de control a nivel nacional o regional para tener un mejor entendimiento del comportamiento de la *E. coli* que afecta las aves en Guatemala. Una estrategia tentativa y plausible es efectuar un plan de acción que se enfoque en reducir el uso inapropiado de antibióticos, implementar el uso del antibiograma con mayor frecuencia, invertir en el desarrollo de nuevos fármacos, vacunas y terapias adjuntas, apoyar los proyectos de investigación de resistencia antimicrobiana, y reducir la diseminación de microorganismos resistentes en instituciones, comunidades y la agricultura por medio de la higiene general (Wong, 2014).

VI. CONCLUSIONES

- Las cepas de *E. coli* presentaron una mayor resistencia contra Trimetoprim+Sulfa (77%), Trimetoprim (75%), Amoxicilina (70%) y Ciprofloxacina (47%).
- Las cepas de *E. coli* presentaron una menor resistencia contra Fosfomicina (19%), Fosfomicina+Tilosina (18%), Enrofloxacina (32%) y Florfenicol (40%).
- La Ciprofloxacina es 15% menos efectiva que la Enrofloxacina en el tratamiento de *E. coli* en aves a pesar de pertenecer al grupo de quinolonas.

VII. RECOMENDACIONES

- Implementar el uso de los mismos sensidiscos en todas las pruebas de antibiograma para mantener un récord consistente de patrones de susceptibilidad en el futuro.
- Ampliar las opciones de sensidiscos para evaluar la efectividad de la mayor cantidad de antibióticos posible.
- Anotar el origen de las aves de cada caso para determinar la susceptibilidad antimicrobiana por región.
- Evaluar la susceptibilidad antimicrobiana en las diferentes áreas de producción de aves para poder identificar puntos críticos de control.
- Promover la participación del médico veterinario en todos los casos que ameriten medicar animales con antibióticos, en especial en explotaciones grandes.
- Promover la investigación de alternativas medicinales para tratar y/o prevenir colibacilosis en aves.

VIII. RESUMEN

La investigación se llevó a cabo en las instalaciones de LARRSA, ubicada en la Universidad de San Carlos de Guatemala. El propósito del estudio es determinar la susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* que afecta a la avicultura nacional. Los resultados fueron recolectados del registro interno de LARRSA, posteriormente se tabuló la información y finalmente se realizó un análisis de los antibióticos disponibles localmente que presentaron mayor y menor resistencia contra la bacteria. Las aves de producción y el ganado bovino son los reservorios más importantes para la *E. coli* patógena y el uso de antibióticos en las granjas es considerado el factor más importante para la formación, selección y diseminación de microorganismos resistentes. La resistencia antimicrobiana de *E. coli* es de especial importancia por ser el patógeno Gram negativo más común en humanos y animales. Este estudio implementó el método documental de investigación a partir de cultivos de *E. coli* obtenidos de 26 diferentes casos de aves que fueron ingresadas a LARRSA y de los cuales fueron sometidos a la prueba Kirby-Bauer para medir el grado de resistencia de cada antibiótico. Este estudio será la primera fuente de información de valor epidemiológico en Guatemala que dará inicio a los estudios que presenten la susceptibilidad antimicrobiana de *E. coli* que afecta a la avicultura en Guatemala.

SUMMARY

This investigation was conducted in LARRSA, located in the Universidad de San Carlos de Guatemala. The aim of this study is to determine the antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* that affects the national poultry industry. The information was collected from a compilation of results listed in LARRSA's internal registry, it was then tabulated, and finally the most relevant antibiotics were selected for analysis. Livestock and poultry farms are the most important reservoirs of pathogenic *E. coli* and the constant use of antibiotics in farms is considered the main factor in the formation, selection and dissemination of resistant microorganisms. The prevalence of antimicrobial resistance presented by *E. coli* is of special importance mainly due to it being the most common Gram-negative pathogen in humans and animals. This study implemented the method of document investigation from a selection of 26 different cases of poultry affected with *E. coli* submitted to LARRSA. The Kirby-Bauer Test was used to measure the degree of resistance of each antibiotic tested in each case. This study will become the first source of information of epidemiological value in Guatemala and will allow for the further study of antimicrobial resistance of *E. coli* that affects the poultry industry in Guatemala.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Avinews. (2016). Colibacilosis en aves. (2019). Recuperado <https://avicultura.info/colibacilosis-en-aves/>
- Abdul-Aziz, T. (2017). Gross pathology of avian diseases: Text and atlas. Jacksonville, FL: American Association of Avian Pathologists.
- Bernal R. M., & Guzmán, M. (1984). El Antibiograma de discos. Normalización de la técnica de Kirby-bauer. *Biomédica*,4(3-4), 112. doi:10.7705/biomedica.v4i3-4.1891
- Bregante, M. (n.d.). Anfenicoles/fenicoles. Farmacología y terapéutica. Recuperado de <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2004/5/20/19252.pdf>
- Britania (2015). Recuperado febrero 1, 2020, de https://www.britanialab.com/back/public/upload/productos/upl_5a2843836ddd8.pdf
- Chauhan, H. V. S., & Roy, S. (2007). Poultry diseases, diagnosis, and treatment. New Delhi: New Age International Ltd.
- Carranza, C., León, R., Falcón, N., Neumann, A., & Kromm, C. (2012). Caracterización y distribución de cepas de *Escherichia coli* potencialmente patógenas aisladas de pollos broiler de explotaciones avícolas en el Perú. *Revista De Investigaciones Veterinarias Del Perú*, 23(2). doi: 10.15381/rivep.v23i2.901



- Davis, G. S., Waits, K., Nordstrom, L., Grande, H., Weaver, B., Papp, K., ... Price, L. B. (2018). Antibiotic-resistant *Escherichia coli* from retail poultry meat with different antibiotic use claims. *BMC Microbiology*, 18(1). doi: 10.1186/s12866-018-1322-5
- Gobernado, M. (2003). Fosfomicina. *Rev Esp Quimioterap*, 16. Recuperado febrero 18, 2019, de https://seq.es/wp-content/uploads/2010/06/seq_0214-3429_16_1_15.pdf.
- Gouws, P.A., Broezel, V.R. (2000). Antimicrobial resistance of *Salmonella* isolates associated with retail chicken and poultry abattoir. *South African Journal of Science*, 96:254-256
- Hazen, K. (2018). Pruebas de sensibilidad o antibiogramas – Enfermedades infecciosas. Recuperado febrero 1, 2020, de <https://www.msmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/diagnostico-de-laboratorio-de-las-enfermedades-infecciosas/pruebas-de-sensibilidad-o-antibiogramas>
- Kmeť, V., & Piatnicová, E. (2010). Antibiotic resistance in commensal intestinal microflora. *Folia Microbiologica*, 55(4), 332–335. doi: 10.1007/s12223-010-0052-3
- Manishimwe, R., Buhire, M., Uyisunze, A., Turikumwenayo, J., & Tukei, M. (2017). Characterization of antibiotic resistant *Escherichia coli* in different poultry farming systems in the Eastern Province and Kigali City of Rwanda. *Revue d'Élevage Et De Médecine Vétérinaire Des Pays Tropicaux*.
- Oguttu, J., Veary, C., & Picard, J. (2008). Antimicrobial drug resistance of *Escherichia coli* isolated from poultry abattoir workers at risk and broilers on



antimicrobials. *Journal of the South African Veterinary Association*, 79(4). doi: 10.4102/jsava.v79i4.266

Olorunmola, F., & Kolawole, D. (2013). Antibiotic Resistance and Virulence Properties in *Escherichia coli* Strains from Cases of Urinary Tract Infections. *African Journal of Infectious Diseases*, 7(1).

Patiño, N. (2008). Farmacología médica. Ciudad de México: Editorial Medica Panamericana. doi: <https://books.google.com.gt/books?id=EUBNE4Y0v9sC&pg=PA589&dq=sulfametoxazol&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwj57JqR4sjgAhWurFkKHe-rD7oQ6AEINzAD#v=onepage&q=sulfametoxazol&f=false>

Papich, M. G. (2016). Saunders handbook of veterinary drugs: Small and large animal. St. Louis, MO: Elsevier.

Pormohammad, A., Nasiri, M. J., & Azimi, T. (2019). Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli* strains simultaneously isolated from humans, animals, food, and the environment: A systematic review and meta-analysis. *Infection and Drug Resistance*, Volume 12, 1181-1197. doi:10.2147/idr.s201324

Reygaert, W. C. (2017). Antimicrobial Mechanisms of *Escherichia coli*. *Escherichia Coli- Recent Advances on Physiology, Pathogenesis and Biotechnological Applications*. doi: 10.5772/67363

Rodríguez, L. (2014). Adherence patterns of avian pathogenic *Escherichia coli* and human pathogenic *E. coli* to epithelial cells in culture are similar. *IMedPub Journals*, 10. Recuperado 25, 2019.



Rwego, I. B., Isabirye-Basuta, G., Gillespie, T. R., & Goldberg, T. L. (2008). Gastrointestinal Bacterial Transmission among Humans, Mountain Gorillas, and Livestock in Bwindi Impenetrable National Park, Uganda. *Conservation Biology*, 22(6), 1600–1607. doi: 10.1111/j.1523-1739.2008.01018.x

SANVAD, 2007. *South African National Veterinary Surveillance and Monitoring Programme for Resistance to Antimicrobial Drugs*. Pretoria

Serra, H. (2008). Quinolonas. Recuperado febrero 18, 2019, de <http://www.montpellier.com.ar/separatas/sepQuinolonasFarmacologiaM.pdf>

Shobrak, M. Y., & Abo-Amer, A. E. (2014). Role of wild birds as carriers of multi-drug resistant *Escherichia coli* and *Escherichia vulneris*. *Brazilian Journal of Microbiology*, 45(4), 1199–1209. doi: 10.1590/s1517-83822014000400010

Suarez, C., Monteghirfo, M., & Gonzales, E. (2018). Determinación de perfiles plasmídicos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de β -lactamasas de espectro extendido aisladas en urocultivos. *Anales De La Facultad De Medicina*, 79(1), 35. doi: 10.15381/anales.v79i1.14590

Uma, B., Prabhakar, K., Rajendran, S., Kavitha, K., & Sarayu, Y. (2009). Antibiotic sensitivity and plasmid profiles of *Escherichiacoli* isolated from pediatric diarrhea. *Journal of Global Infectious Diseases*, 1(2), 107. doi: 10.4103/0974-777x.56255

Vignoli, R. (2000). Principales grupos de antibióticos. Recuperado febrero 5, 2019, de <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/BacteCEFA34.pdf>



Wong, C. (2014). Antimicrobial resistance in Escherichia coli isolated from food animals and humans. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. doi:10.5353/ith_b3955793



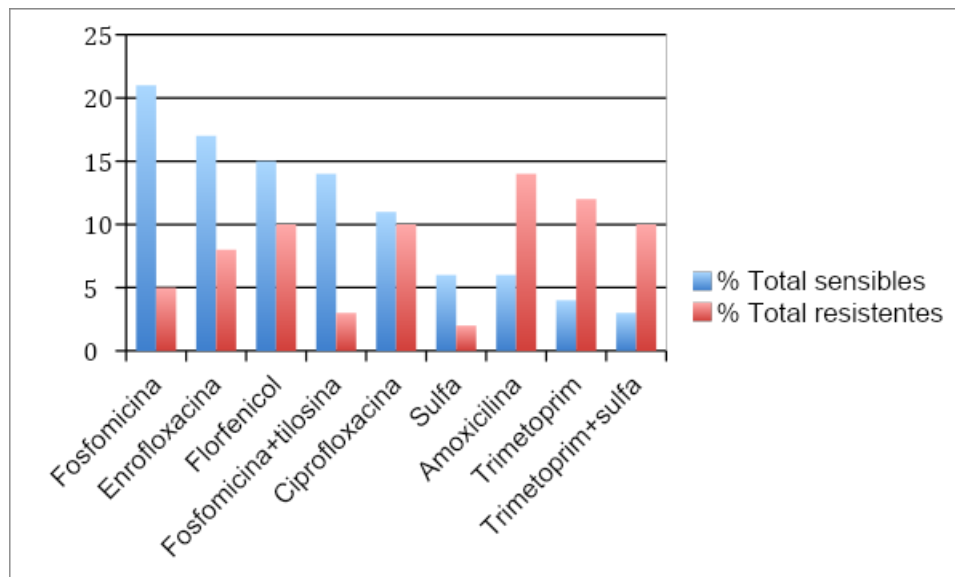
X. ANEXOS

Cuadro 1: Tabulación de casos totales y los porcentajes de sensibilidad y resistencia contra cada antibiótico.

Antibiótico	Totales sensibles	Totales resistentes	Porcentaje de resistencia
Fosfomicina	21	5	19%
Enrofloxacin	17	8	32%
Florfenicol	15	10	40%
Fosfomicina+Tilosina	14	3	18%
Ciprofloxacina	11	10	47%
Sulfa	6	2	25%
Amoxicilina	6	14	70%
Trimetoprim	4	12	75%
Trimetoprim+Sulfa	3	10	77%

Fuente: elaboración propia

Figura 1: Gráfica de barra de casos totales y los porcentajes de sensibilidad y resistencia contra cada antibiótico.




Fuente: elaboración propia.

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA**

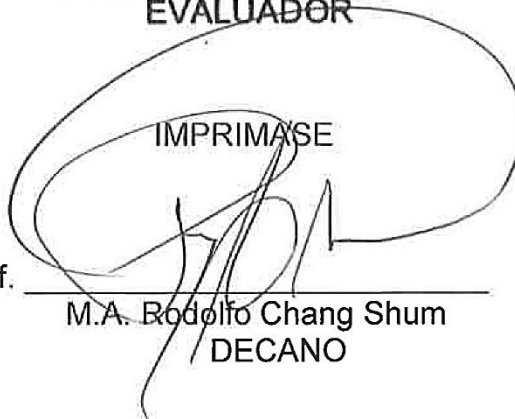
**DETERMINACIÓN DE PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD DE
Escherichia coli AISLADA DE NECROPSIAS DE AVES CON
COLIBACILOSIS, REALIZADAS EN EL LABORATORIO DE
REFERENCIA REGIONAL DE SANIDAD ANIMAL (LARRSA) EN EL
PERIODO DE LOS AÑOS 2014-2018**

f. 
Norberto Javier Matzer Enriquez

f. 
M. Sc. Consuelo Beatriz Santizo Cifuentes
ASESOR PRINCIPAL

f. 
M.A. Jaime Rolando Méndez Sosa
ASESOR

f. 
Dra. Jacqueline Escobar Muñoz
EVALUADOR

f. 
M.A. Rodolfo Chang Shum
DECANO

