



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS

CARRERA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

COMPILACIÓN SOBRE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE LA  
CEFTRIAXONA UTILIZADA EN DIFERENTES CASOS CLINICOS DE  
LOS PERROS Y GATOS

BONILLA GRIJALVA JONATHAN STICH  
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

MACHALA  
2022



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS

CARRERA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

COMPILACIÓN SOBRE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE  
LA CEFTRIAXONA UTILIZADA EN DIFERENTES CASOS  
CLINICOS DE LOS PERROS Y GATOS

BONILLA GRIJALVA JONATHAN STICH  
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

MACHALA  
2022



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS

CARRERA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

EXAMEN COMPLEXIVO

COMPILACIÓN SOBRE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE LA  
CEFTRIAXONA UTILIZADA EN DIFERENTES CASOS CLINICOS DE LOS PERROS  
Y GATOS

BONILLA GRIJALVA JONATHAN STICH  
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

CHALCO TORRES LORENA ELIZABETH

MACHALA, 23 DE AGOSTO DE 2022

MACHALA  
23 de agosto de 2022

# Compilación sobre la resistencia antimicrobiana de la ceftriaxona utilizada en diferentes casos clínicos de los perros y gatos

*por* Jhonathan Bonilla

---

**Fecha de entrega:** 19-ago-2022 07:18p.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 1884562421

**Nombre del archivo:** Ceftriaxona\_3.pdf (227.06K)

**Total de palabras:** 4490

**Total de caracteres:** 25100

## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, BONILLA GRIJALVA JONATHAN STICH, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado *Compilación sobre la resistencia antimicrobiana de la ceftriaxona utilizada en diferentes casos clínicos de los perros y gatos*, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 23 de agosto de 2022



BONILLA GRIJALVA JONATHAN STICH  
0706989472

## **DEDICATORIA**

Esta investigación se la dedico a mis queridos padres, la Lcda. Nelly Grijalva y el Dr. José Bonilla, a los cuales llevo en mi sangre, corazón y mente.

A mi hermana Connie, porque me expulsaste a elegir esta carrera.

A la Dra. Lorena Chalco y Dra. Ana Guerrero, mis tutoras y grandes personas que las recordaré por siempre.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, creador del universo y fuente de alegría para mi corazón, él me guía por la senda estrecha del bien y es la fuente de paz en mis peores momentos.

A mis queridos padres, la Lcda. Nelly Grijalva y el Dr. José Bonilla, son ellos la principal motivación para progresar en este mundo y han sido los que me han apoyado en mi educación.

A mi hermana Connie, tú eres una de las personas que más quiero, gracias por tu gran apoyo.

A mi tío Luis, el cual me demuestra que el amor de la familia Bonilla no se ve en palabras, sino en acciones. ¡Muchas gracias!

A la Dra. Lorena Chalco y Dra. Ana Guerrero, mis tutoras y grandes personas, también a los docentes que han formado el profesional que soy y que necesita la sociedad.

A mis compañeras, las cuales serán mis amigas para toda la vida.

## RESUMEN

La resistencia bacteriana es la principal causa del incremento de dosis de ceftriaxona usada en infecciones en perros y gatos; esta cefalosporina de tercera generación tiene presión selectiva ejercida por factores externos, como el mal uso, venta libre y falta de suficientes normas regulatorias del uso de antibióticos en medicina humana, veterinaria o agricultura, junto a los diversos mecanismos de resistencia y transferencia genética que poseen las bacterias, lo cual contribuye considerablemente a esta situación.

La ceftriaxona es un antibiótico, el cual es recetado para el tratamiento de las enfermedades respiratorias, urogenitales, infecciones a la piel, tejidos blandos y huesos, otitis, septicemia, meningitis en mascotas ocasionadas por los microorganismos sensibles al medicamento, además, la práctica profiláctica de las complicaciones postoperatorias que se pueden presentar.

Se encontraron casos que procedían de infecciones urinarias, meningitis, otitis en gatos y perros, demostrando un aumento en la resistencia bacteriana.

En los resultados, además, se obtuvo que este estudio demuestra cómo las especies caninas y felinas han mantenido los niveles de resistencia en la mayoría de los antibióticos, y en alguno de los casos como la ceftriaxona va en aumento, motivo por el cual el ser humano debe de ser consciente y contemplar el uso incontrolable que se le da a este tipo de medicamento.

Esta investigación bibliográfica tuvo como objetivo compilar información sobre la resistencia antimicrobiana de la ceftriaxona utilizada en diferentes casos clínicos de perros y gatos para evitar el uso indiscriminado de este medicamento en medicina veterinaria.

**Palabras clave:** Resistencia bacteriana, Ceftriaxona, Cefalosporina, Infecciones bacterianas, Betalactámicos.



## ABSTRACT

Bacterial resistance is the main cause of increased doses of ceftriaxone used in infections in dogs and cats; This cephalosporin has selective pressure exerted by external factors, such as misuse, free sale and lack of sufficient regulatory standards for the use of antibiotics in human, veterinary or agricultural medicine, together with the various mechanisms of resistance and genetic transfer that bacteria possess, which contributes more to this situation.

These results suggest that companion animals may represent possible reservoirs of resistance and highlight the need for culture-based diagnoses to prescribe antibiotics and an improvement in the regulation of antibiotic sales.

Ceftriaxone is a third-generation cephalosporin, which is prescribed for the treatment of respiratory, urogenital, skin, soft tissue and bone infections, otitis, septicemia, meningitis in dogs and cats caused by microorganisms sensitive to the drug, in addition, the prophylactic practice of postoperative complications that may occur.

Cases were found that came from urinary infections, meningitis, otitis in cats and dogs, demonstrating an increase in bacterial resistance.

In the results, in addition, it was obtained that this study demonstrates how canine and feline species have maintained resistance levels in most antibiotics, and in some cases such as ceftriaxone is increasing, which is why being human must be aware and contemplate the uncontrollable use that is given to this type of medication.

**Keywords:** Bacterial resistance, Ceftriaxone, Cephalosporin, Bacterial infections, Beta-lactams.

# ÍNDICE DE CONTENIDO

DEDICATORIA	1
AGRADECIMIENTO	2
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	7
Generalidades de la resistencia bacteriana	8
Resistencia bacteriana. y su clasificación	9
Resistencia intrínseca	9
Resistencia adquirida	10
Resistencia natural	11
Resistencia a los betalactámicos y cefalosporinas	11
Casos de resistencia bacteriana	12
Generalidades de la ceftriaxona	14
Indicaciones	14
Farmacología	14
Datos farmacocinéticos	14
Usos contraindicados	15
Efectos adversos	15
Sobredosis	15
Química	15
Estabilidad de almacenamiento	16
Datos a considerar en el uso de laboratorios	16
Dosificación	16
CONCLUSIONES	16
RECOMENDACIONES	18
BIBLIOGRAFÍA	19
ANEXOS	24

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Estudio de laboratorio con resultado de resistencia bacteriana a la ceftriaxona....	24
<b>Figura 2:</b> Representación esquemática de los diferentes mecanismos de resistencia adquirida.....	25
<b>Figura 3:</b> Representación esquemática de los diferentes mecanismos de resistencia intrínseca.....	25
<b>Figura 4:</b> Patrones de prescripción de cada familia antibiótica por cada año.....	26

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Agentes antimicrobianos en el estudio (número y porcentaje), familia antibiótica y su clasificación según importancia por la OMS, OIE y según la guía clínica.....	27
<b>Tabla 2:</b> Cálculo de DDDvet y DCDvet de la Ceftriaxona, según bibliografía pertinente....	27

# INTRODUCCIÓN

En el enfoque de la resistencia bacteriana los perros y gatos han sido unos de los animales más subestimados durante mucho tiempo, porque el enfoque general se ha dirigido al ganado destinado a la producción alimenticia, en el cual se ha generado bacterias multirresistentes (MDR), debido a la introducción de antibiótico en las dietas balanceadas. Sin embargo, el “contacto cercano entre mascotas y humanos crea el mejor puente para la transmisión entre especies de bacterias resistentes (1)”. Los perros y gatos que viven en la misma casa con sus dueños entran en contacto con las mismas superficies y objetos, y estos hábitos aumentan las posibilidades de diseminación de bacterias multiresistentes a los antibióticos.

La evolución de la práctica veterinaria y el creciente sentido de responsabilidad social por el bienestar y la salud de las mascotas han mejorado su esperanza de vida, lo que “ha aumentado el número de pacientes geriátricos que con frecuencia necesitan terapia antimicrobiana, ya que a menudo padecen enfermedades crónicas o condiciones inmunocomprometidas (2)”.

Los antimicrobianos se utilizan con frecuencia con fines terapéuticos y profilácticos, no solo en mascotas que viven en casas, sino también en perros y gatos callejeros (3). En Ecuador, es frecuente que personas sin conocimientos profesionales administren antimicrobianos a perros y gatos callejeros debido a la libre venta de antibióticos y a la creciente tendencia a proteger a los animales. El uso inadecuado y la prescripción abusiva de antibióticos, la aplicación de dosis subterapéuticas, la irregularidad en la administración de antimicrobianos y el cambio en el rol social de los perros entre la comunidad, en la actualidad son importantes factores de riesgo para la selección de resistencia antimicrobiana y la transferencia de bacterias con determinantes de la resistencia genética. Varios estudios han demostrado que “las bacterias resistentes a los antimicrobianos pueden transferirse de mascotas a humanos y de humanos a mascotas (4,5)(1)”.

En Ecuador se ha incrementado en los últimos años el número de animales de compañía, y muchos de estos son abandonados en las calles. Según un estudio de 2018, de la Universidad San Francisco de Quito, existen aproximadamente 600 mil mascotas que están abandonadas en las calles de la ciudad (6)(7)(8). El departamento de Salud y Urbanismo durante el mes de abril del 2020 informó un incremento en la densidad de mascotas abandonadas, la cual cambió a diario de uno a diez reportes. En el primer mes del 2021 se crea la reglamento 019 de protección animal garantizando su bienestar, que fue puesta en marcha en la ciudad de Quito, dicha ordenanza califica el abandono como “Una infracción muy grave y es sancionada con una multa de 10 salarios básicos unificados \$4.000 (9)”.

El objetivo de esta investigación bibliográfica fue compilar información sobre la resistencia antimicrobiana de la ceftriaxona utilizada en diferentes casos clínicos de perros y gatos para evitar el uso indiscriminado de este medicamento en medicina veterinaria.

# 1. MARCO TEÓRICO

## 1.1. Generalidades de la resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana a los antibióticos se da a través de diversos medios, los cuales se basan en la incompetencia del antimicrobiano en alcanzar el lugar a ejecutar su objetivo, también pueden ocurrir modificaciones en los aminoácidos de enlace, lugar diana de la cefalosporina, es decir que mitiga en gran medida la compatibilidad del antimicrobiano a estos aminoácidos, los cuales fracasan en su conjugación (10). De lograrse la unión entre la enzima y la cefalosporina, esta es inactivada por la mutación enzimática, logrando así sobrevivir.

Existen cambios a través de dos aminoácidos de conjugación -PBPs- (1A y 2X), que provocan la disminución en la compatibilidad de los antibióticos, siendo esto beneficioso para el desarrollo de bacterias con resistencia a los medicamentos, aunque también se debe considerar que los antibióticos tienen varios lugares proteicos de enlace, es decir que teóricamente no es fácil generar resistencia ante los mismos (11,12).

La forma de resistir a una cefalosporina se produce a través de la hidrólisis de los enlaces betalactámicos, existen diferentes bacterias grampositivas que expresan una gran cantidad enzimática de betalactamasa. El lugar diana llamado espacio periplasmático es donde las enzimas logran manifestar su función de resistencia, la cual es útil para inhibir a la cefalosporina difundiendo en la membrana interna (12).

Los antibióticos también poseen vulnerabilidad cambiante a la enzima betalactamasa, y existen medicamentos como la cefazolina, la cual es vulnerable a ser hidrolizada de forma enzimática por las bacterias *Staphylococcus aureus*, mientras que la Cefuroxime, Cefalosporinas, Cefoxitina, cefalotina, son resistentes a la desnaturalización de las enzimas producidas por microbios gramnegativos en contraste con los antibióticos cefalosporínicos de fase inicial (11,12).

La cefotaxima, ceftizoxima y ceftriaxona demostraron que son altamente sensibles al proceso de descomposición en la parte cromosómica de la enzima betalactamasa del primer tipo. Se ha comprobado que en tratamientos con cefepime y cefpirone, estos medicamentos no son propensos a generar una producción enzimática de betalactamasa, los cuales pertenecen a la cuarta generación de las cefalosporinas, lo que significa que son más resistentes a la desnaturalización bacteriana con respecto a la 3ra generación (13).

Existen algunas bacterias resistentes a la tercera generación de las cefalosporinas, que sorprendentemente no desarrollan dicha descomposición a través de las enzimas betalactamasas, mientras que microbios productores enzimáticos tienden a manifestarse vulnerables a los antibióticos. Dado tal motivo no se puede decir que existe un vínculo enzimático definitivo para la resistencia bacteriana y tampoco se puede lograr a través de un enlace enzimático específico tener alcance completo en la destrucción bacteriana (10).

## 1.2. Resistencia bacteriana. y su clasificación

Durante los últimos tiempos, el uso indiscriminado de agentes antimicrobianos, tanto en la salud humana como animal, ha ocasionado al mundo enfrentar la descontrolada resistencia a los antimicrobianos (14). Estos mecanismos de defensa a los antibióticos han sido holgadamente estudiados, desde el punto genético como bioquímico, y su dominio sobre variadas estructuras celulares. Estos mecanismos pueden ser intrínsecos a la bacteria misma o adquiridos “*Ver Figura 1*” (15)(16).

### 1.2.1. Resistencia intrínseca

Es aquella capacidad natural de una especie bacteriana de resistir la acción de un antimicrobiano, conocidos por sus características estructurales y funcionales, estos mecanismos los genotipos innatos están codificados en una agrupación genética de resistencia llamado resistoma intrínsecos, que se transfiere a la futuras generaciones durante la división celular (16).

- **Bombas de flujo**

Impedir que el antibiótico llegue al blanco de acción en las proteínas, situada en la membrana citoplasmática de las bacterias que permiten la excreción de sustancias dañinas, en estos antibióticos, manteniendo su concentración intracelular baja. Todos los antibióticos, con la diferencia de la polimixina, son propensos a la alteración de estos sistemas de flujo (17).

- **Reducción de la permeabilidad**

En este mecanismo de resistencia se lo relaciona con la permeabilidad restringida de algunas bacterias con relación a los antibióticos. Uno de los ejemplos concretos es la resistencia, caracterizada intrínseca de organismos Gram-negativos a los macrólidos, debido a la baja porosidad de la membrana a dichos antibióticos (18).

- **Inactivación de enzimas**

Este antibiótico sufre alteraciones, externamente como internamente de la célula (19). Las  $\beta$ -lactamasas son enzimas con la característica de hidrolizar a la mayoría de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, que tienen un vínculo entre un éster y un grupo amina, como son las penicilinas y cefalosporinas, siendo *Klebsiella pneumoniae* un ejemplo claro de cepa capaz de generar estas enzimas. Las  $\beta$ -lactamasas son las enzimas más estudiadas, existiendo otras, con funciones capaces de alterar aminoglucósidos, disminuyendo la afinidad e obstaculizando su unión a la subunidad ribosomal 30S, mostrándose en *S.aureus*, *E. faecalis* y *S. pneumoniae* (17).

- **Ausencia, alteración y duplicación del target**

Se da una reducción o ausencia de afinidad entre el antibiótico y la bacteria estudiada (20). La falta de presencia de diana se efectúa en casos que la bacteria no tiene el componente

celular por el cual el antibiótico tiene capacidad, como *Mycoplasma* Sp. es repelente a las penicilinas producido a la ausencia de pared celular (21). En cuanto al cambio de objetivo, esto puede ocurrir por mutaciones espontáneas en genéticas bacterianas teniendo en cuenta que la correlación entre el fármaco y la bacteria siendo específica, un pequeño cambio puede tener alteraciones en la combinación de antibióticos (17). Se dan casos en los que se produce la duplicación de blancos, hay una desviación del objetivo susceptible en el uso de forma resistente (22).

- **Biopelículas**

Además de la genética presente en el resistoma, existe una resistencia fenotípica combinada con alteraciones en el medio bacteriano. En la etapa de infección, las bacterias se asocian, formando biopelículas, con el motivo de defensa, conformación de comunidades y colonización. Siendo la forma más casual de organización dentro de la naturaleza bacteriana (23). Entre las bacterias que son concomitantes a la formación de biopelículas están *E. coli*, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. mutans*, *S.gordonii*, *Enterococcus faecalis* y *P. aeruginosa* (24).

Dichas biopelículas tienen la capacidad de desarrollarse en una variedad de lugares, tanto en tejidos vivos como en superficies inertes. Su formación sucede cuando los microorganismos tienen la capacidad de organizarse en comunidades resguardadas por una matriz externa compuesta de ADN, polisacáridos y proteínas (23). En el transcurso del tiempo, las biopelículas son capaces de evolucionar combinadas con otras especies bacterianas que cooperan con los existentes, con el fin de sobrevivir a la acción antibiótica cuando las bacterias se encuentran organizadas, son unas mil veces más resistentes a los antimicrobianos que cuando se encuentran en forma de cultivos planctónicos (25).

### 1.2.2. Resistencia adquirida

Cuando se receta un antibiótico, su éxito terapéutico puede verse expuesto. Por el desarrollo potencial de resistencia o tolerancia, desde el momento en que es usado repetidamente, en estas condiciones se desarrolla una presión selectiva sobre las bacterias más vulnerables, las cuales son eliminadas, sobreviviendo y proliferando las más resistentes (16).

- **Mutaciones**

Los cambios en el ADN ocurren en los genes cromosómicos bacterianos, lo que ocasiona un incremento en la manifestación de mecanismos en la resistencia intrínseca y alteraciones de la permeabilidad, por pérdida de porinas y modificación del objetivo (26).

- **Transferencia horizontal de genes**

Es el instrumento más frecuente de resistencia adquirida, la transferencia se lleva a cabo a través de una línea horizontal del genotipo (THG) entre una bacteria resistente y una susceptible, en medios donde existe una mezcla de estas poblaciones, y la microbiota intestinal es un sitio privilegiado para la ocurrencia de este tipo de resistencia. La THG puede ocurrir como efecto secundario del tratamiento con antimicrobianos, proceso que

puede ocurrir por medio de una transducción, conjugación o transformación (22). La transducción es un instrumento activo donde el material genético extracelular (ADN libre) se encuentra en el entorno que rodea a la bacteria, es tomada y parcialmente procesada con la finalidad de ser implantado a su genoma (27). La conjugación está mediada por un bacteriófago que transfiere partes del componente genético que se desarrolla en la cápside del fago a la bacteria, aunque hay casos inusuales en los que los fagos portan genes de antibiorresistencia, la transducción es el mecanismo THG más frecuente para el esparcimiento del genoma resistente al antimicrobiano (16). cuyo proceso necesita del estrecho contacto entre las bacterias, la formación de poros donde será factible el paso de moléculas de ADN que constituyen el genoma de la bacteria receptora (27).

### **1.2.3. Resistencia natural**

Este tipo de resistencia es causada por las características estructurales de bacterias y no está asociado con el uso de antibióticos (28). No tiene propiedad hereditaria (29). Se desarrolla como resultado de la resistencia natural, o los microorganismos sin incluir la estructura del antibiótico objetivo, o antibióticos que no alcanzan a su destino debido a sus características(30). Por ejemplo, la vancomicina de bacterias gramnegativas no pasa al exterior de la membrana para que las bacterias Gramnegativas sean naturalmente resistentes a la vancomicina (31).

## **1.3. Resistencia a los betalactámicos y cefalosporinas**

Los medicamentos betalactámicos tienen en su centro un círculo de cuatro átomos denominado aro betalactámico (32,33). Esta familia de medicamentos tiene una función antibacteriana la cual actúa durante la sintetización del peptidoglicano, específicamente en su última etapa (34). Tienen una gran utilidad para tratar infecciones bacterianas, beneficiando la generación de mecanismos de resistencia (35).

Recientemente el fallo medicamentoso en tratamientos infecciosos de enterobacterias, ocasionó un enfoque dirigido al análisis de los instrumentos que generan resistencia, verificándose la existencia de microbios productores enzimáticos, es decir que tienen la capacidad de inhibir los antimicrobianos betalactámicos (34). También es importante conocer que hay bacilos generadores de: “*betalactamasas de espectro extendido (BLEE)*” con capacidad inhibitoria para los monobactámicos, y en menor medida para los aminoglucósidos que para las cefalosporinas de tercera generación (36).

Las AmpC (son enzimas con serinas en el sitio activo y funcionan principalmente como cefalosporinasas) es decir conforman un modelo diferente de betalactamasas, las cuales poseen rasgos de eficiencia ante las cefalosporinas y penicilinas, logrando la hidrólisis de monobactams, cefalosporinas, cefamicinas, mientras que hay una exclusión con los carbapenémicos y cefalosporinas de cuarta generación (37). Al contrario de las betalactamasas de espectro extendido, las AmpC son identificadas por resistir a la conjugación de inhibidores de betalactamasas con betalactámicos, aunque existe una exclusión con el caso del piperacilinatazobactam (38).



Actualmente la rápida propagación de cepas BLEE ha generado la búsqueda de animales como reservorio, principalmente en el consumo humano, no obstante, también se debe considerar a las mascotas como posibles huéspedes de bacilos multirresistentes, esta información es muy preocupante para ciertas naciones que observan, como aumenta su prevalencia del uno por ciento llegando al cincuenta y cinco por ciento (39).

Existen diferentes formas de resistir a los  $\beta$ -lactámicos las cuales son las siguientes:

- ❖ Variación en el objetivo de proteínas fijadoras de penicilina (PBP) (40).
- ❖ Reducción en el tránsito del medicamento a través de la membrana(41).
- ❖ Expulsión del antimicrobiano, modificación en el tránsito del medicamento.
- ❖ Inhibición por enzimas  $\beta$ -lactamasas.
- ❖  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) (38)
- ❖  $\beta$ -lactamasas cromosómicas.
- ❖  $\beta$ -lactamasas plasmídicas.

#### **1.4. Casos de resistencia bacteriana**

La evolución y presentación de bacterias multirresistentes es un inconveniente de carácter multifactorial en todo el mundo, el cual tiene que ver con salud pública y especialmente en veterinaria cobra relevancia en el ámbito productivo (42).

Es de prioridad para el veterinario y médico humano tener un conocimiento del creciente número de casos con resistencia bacteriana, para poder tratar de forma correcta las infecciones con  $\beta$ -lactámicos. En mascotas es muy preocupante que en la clínica diaria el médico trate infecciones de bacterias con resistencia a los antibióticos (43). Por tal motivo la “OMS” Organismo Mundial que vela por la Salud y la “OIE” Organismo que precautela la Sanidad Animal fomentan la investigación de bacterias resistentes a los antimicrobianos (44) de las cuales la *Escherichia coli* tiene gran relevancia.

En el 2020 una investigación de muestras fecales de origen canino en Ambato-Ecuador, encontró un porcentaje de resistencia para la: ceftriaxona del (97.5%), posiblemente debido al uso empírico, indiscriminado y autodosificado de este antibiótico, siendo requerida la realización de un antibiograma para su utilización (43). Dentro del mismo estudio se detalla un valor del 72.2% para las bacterias investigadas que dieron positivo, las cuales presentaron resistencia del tipo de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido, y que dentro de ese porcentaje el 26.3% fueron de perros en estado de calle y el 73.7% de perros medicados en clínicas veterinarias; información que varía en contraste con lo mencionado por Pérez y Alberca los cuales reportan en Quito-Ecuador que en caninos valorados en centros veterinarios, obtuvieron un 87.64% de Betalactamasas de espectro extendido (36). Mientras

que en una investigación ejecutada en 628 aislamientos caninos de *E. coli*, dieron como resultado 1.91%, datos encontrados del 2006 y 2007 en Corea del Sur (45).

En Alemania se reportó un 10% de resistencia antimicrobiana en caninos callejeros (46) a diferencia con la información presentada de Portugal, en la cual se presentó el 20% con bacilos de *Escherichia coli* aisladas de perros en estado de calle (47). También se evaluó la *E. coli* resistencia en cepas por métodos fenotípicos, aisladas de perros en estado de calle y perros con hogar en Argentina, específicamente en la ciudad de La Plata. El nivel de resistencia para las cefalosporinas de 3ª generación en ambos grupos fue elevado (En el caso de la ceftriaxona se obtuvo: 30% perros en estado de calle y 21.3% perros con hogar (48).

Se identificaron dos bacilos de *Escherichia coli*; uno de *Klebsiella pneumoniae* y uno de *Enterobacter cloacae* fueron resistentes a la ceftriaxona en EEUU “Texas” (5). También menciona Pérez et al, que encontró resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a los antimicrobianos en Venezuela, reportándose de la ceftriaxona hasta el 59% (49).

Las cepas de *Escherichia coli* analizadas en Hatay, Turquía tienen resistencia a las cefalosporinas con un 22.2% (50); mientras que Alberca y Elizabeth encontraron que la bacteria tiene una sensibilidad del 32.9% a la ceftriaxona en Quito durante el 2017 (36), teniendo en cuenta que las cefalosporinas son medicamentos susceptibles a las  $\beta$ -lactamasas, se genera un llamado de atención en la prescripción de este tipo de medicamento.

Un estudio realizado durante este mismo año encontró que tres microorganismos en el vertimiento de agua residual del Hospital de Suba II, en Bogotá presentaron resistencia a la Ceftriaxona también se identificó que dentro del perfil de resistencia de ocho microorganismos (*Pantoea* spp, *Aeromonas hydrophila*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter gergoviae*, *Citrobacter Freudii*, estas dos últimas encontradas subespecies) frente a la Ceftriaxona, antibiótico que presentó mayor nivel de resistencia bacteriana (51).

La meningitis bacteriana en perros y gatos es una enfermedad rara asociada con una alta tasa de letalidad. El espectro de bacterias causales incluye un conjunto diverso de especies grampositivas, gramnegativas y anaerobias las cuales pueden generar resistencia a la ceftriaxona al ser un antibiótico de elección para esta patología (52).

En 150 aislados de *E. coli* en caninos y felinos asociados con infecciones del tracto urinario fueron examinados para detectar la presencia de genes de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (ESBL siglas en inglés), de los cuales 60 aislamientos fueron sospechosos de ser ESBL positivos según las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos, identificándose 11 ESBL (53).

## 1.5. Generalidades de la ceftriaxona

- Alcanza altos niveles en SNC; mitad larga vida, potencialmente pueden generar efectos como la trombocitopenia, hipersensibilidad, granulocitopenia, disentería, azotemia leve, "lodo"(13).
- Causa dolor con la inyección IM; evitar con ictericia y disminuir la dosis en casos de insuficiencia renal crónica.
- Se administra IV durante 30 minutos (o más) (54).

### 1.5.1. Indicaciones

Antibiótico que se usa para infecciones graves en particular contra bacterias susceptibles, por ejemplo: *Enterobacteriaceae* que no son susceptibles y también en casos en los que no están indicados los aminoglucósidos (por el potencial efecto tóxico), su efectividad contra *Borrelia burgdorferi* también lo ha convertido en una opción potencial para tratar la enfermedad de Lyme, su buena difusión en el sistema nervioso central, y su larga vida media forman parte de las características (57).

El rango de acción se centra en cocos grampositivos (como: *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp), tiene una acción inferior específicamente ante a *S. aureus* y es ineficiente ante *Enterococcus* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp. que tienen resistencia antimicrobiana (55). También tiene acción contra bacilos aerobios gramnegativos (como: *Neisseria* spp., *Haemophilus influenzae* spp, enterobacterias) (56).

### 1.5.2. Farmacología

La ceftriaxona es una cefalosporina inyectable de tercera generación, la cual conserva actividad grampositiva de la primera y de la segunda generación, pero tienen una actividad gramnegativa mucho más amplia; como con los agentes de segunda generación, existe bastante variabilidad con las sensibilidades bacterianas, por lo tanto es necesaria la prueba de susceptibilidad para una gran parte de bacilos y esto ocurre por su eficiente capacidad contra bacilos gramnegativos, en comparación con los aminoglucósidos y su potencial tóxico significativamente menor, el motivo por el cual se han utilizado cada vez más en medicina veterinaria (58).

### 1.5.3. Datos farmacocinéticos

Principalmente la absorción de la ceftriaxona es de forma parenteral para llegar con su distribución a todo el cuerpo y es nula su absorción de forma oral, la cuantificación en el líquido cefalorraquídeo (LCR) están aumentados en casos de meningitis. Este medicamento traspasa el tejido placentario y se integra entre los componentes lácteos en dosis mínimas; sin efectos adversos documentados en la descendencia. La ceftriaxona se excreta tanto por vía renal como no renal (13).

En perros, la biodisponibilidad de ceftriaxona después de la administración subcutánea o intramuscular es similar a la intravenosa, con la diferencia que genera de forma rápida su biodisponibilidad en la vía intramuscular (aproximadamente 30 min) mientras que la vía subcutánea demora (aproximadamente 80 minutos).

La excreción tiene una vida media de (1,73 h) en la vía subcutánea, en la vía intramuscular dura (1,17 h), mientras que por la administración intravenosa dura (0,88 h). Por lo tanto la inyección intramuscular o subcutánea en dosis de (50 mg/kg) con una aplicación o máximo 2 diarias ayudan generalmente en todas las infecciones (59).

#### **1.5.4. Usos contraindicados**

Las alergias al medicamento prohíben su uso. En pacientes hipersensibles documentados a otros medicamentos pueden generar alergia a la cefalosporina (60–62). La ceftriaxona debe usarse con precaución en casos de enfermedades hepáticas o que han sido medicados con vitamina K.

El uso de este antibiótico en casos de insuficiencia renal requiere un ajuste a la dosificación del paciente; aunque generalmente no son necesarios siempre y cuando el paciente no esté gravemente urémico o con insuficiencia hepática concomitante (60,61).

#### **1.5.5. Efectos adversos**

Debido a que el uso veterinario de ceftriaxona es muy limitado, un efecto adverso preciso no se ha determinado el perfil del efecto. Puede haber un cambio hematológico, como: trombocitosis (5%), leucopenia (2%), eosinofilia (6%), y en pocas ocasiones, neutropenia o anemia.

A altas dosis (superiores de 100 mg/kg/día) en caninos han causado un “lodo biliar”(13). También pueden observarse erupciones las cuales son reacciones de hipersensibilidad. Puede generar un incremento de la creatinina, en la producción de orina la cual se encuentra en un porcentaje muy bajo alrededor del 1% o 3%, aumento en la concentración de las enzimas hepáticas. En la administración intramuscular, en el sitio de inyección hay dolor.

#### **1.5.6. Sobredosis**

La información disponible es limitada, en casos de sobredosis el paciente debe ser monitoreado y tratado de manera sintomática.

#### **1.5.7. Química**

La ceftriaxona sódica contiene 3,6 mEq de sodio en un gramo, y se presenta en forma de blanco a polvo cristalino de color naranja amarillento. En el agua es soluble a una dosis de (400 mg/ml) a una temperatura de 25° centígrados, también es conocida con el nombre de: ceftriaxona natriicum.

### **1.5.8. Estabilidad de almacenamiento**

El polvo estéril para reconstitución tiene que ser almacenado a 25 °C o inferior de ser el caso debe protegerse de la luz. Cuando se mezcla con ClNa en una concentración de 0.9%, la ceftriaxona a una dosis de (100 mg/ml) dura 10 días en una refrigeradora y 3 días al ambiente, mientras a dosis de 250 mg/ml dura 3 días en refrigeradora y 24h al ambiente. En concentraciones de 10–40 mg/ml en soluciones congeladas a -20°C son estables durante 26 semanas.

### **1.5.9. Datos a considerar en el uso de laboratorios**

- Al realizar una difusión en un disco de Kirby-Bauer en el cual se busca probar la susceptibilidad del medicamento, se debe utilizar el disco específico para la ceftriaxona de 30 microgramos. No se debe usar un disco de clase de cefalosporina que contenga cefalotina para evaluar la ceftriaxona. susceptibilidad. Un halo inhibitorio con 18 milímetros o más significa susceptibilidad al medicamento; de 14 a 17 milímetros es un valor intermedio; y de 13 milímetros o menos es resistente.
- Al realizar un análisis de susceptibilidad por dilución, se debe conocer que 16 µg/ml o menos se considera vulnerable y 64 µg./ml o mayor se considera con resistencia. indiferentemente de los métodos usados, se puede tratar una infección causada por bacterias con susceptibilidad intermedia las cuales podrían ser manejadas de forma efectiva si la infección está limitada al tejido donde actúa el medicamento o si se utiliza una dosis mayor a la normal.

### **1.5.10. Dosificación**

PERROS:

a) Para borreliosis o meningitis: de 15 a 50 mg/kg (en una única dosis) por medio de vía intravenosa o intramuscular se aplica con un intervalo de 12 h y una duración de 4 a 14 días.

- Para uso preoperatorio/intraoperatorio: 25 mg/kg (máximo la dosis en humanos es de 1 gramo) IM o IV una vez
- Para piel, infección genitourinaria: se usa una dosis diaria de 25 mg/kg por vía intramuscular con una duración de 7 días a 2 semanas (63).

b) Por endocarditis infecciosa y resistencia documentada u otra contraindicaciones para fluoroquinolonas y aminoglucósidos en perros: 20 mg/kg intravenosa cada 12 h o de 15 a 50 mg/kg (vía según criterio médico)

GATOS:

a) En una infección sistémica: se puede aplicar de 25 a 50 mg/kg intravenosa, intramuscular o intraóseo en un intervalo de 12 h con una duración según criterio médico (62)(63).

## CONCLUSIONES

La “OMS” Organismo Mundial que vela por la Salud y la “OIE” Organismo que precautela la Sanidad Animal, destacan que es muy importante conocer el estado de la resistencia antimicrobiana de las cuales la *Escherichia coli* genera preocupación, mediante estudios de vigilancia no solo en mascotas con hogar sino también en perros y gatos en estado de calle.

La venta irrestricta de antibióticos, el manejo deficiente de los desechos domésticos y la creciente tendencia a sobredosificar a los animales en Ecuador, son factores de riesgo importantes para la selección de resistencia antimicrobiana de mascotas, con o sin hogar con la transferencia de los mismos a los humanos.

Estudios realizados a nivel nacional comunican que la resistencia antimicrobiana a la ceftriaxona es alta, en un estudio realizado en la ciudad de Ambato demuestran que existe un 97.5% de resistencia bacteriana a la ceftriaxona en muestras fecales de origen canino. En Quito-Ecuador en perros valorados en clínica veterinaria, se obtuvo un 87.64% de resistencia antimicrobiana.

En sudamérica específicamente en Argentina se evaluó la resistencia de la *Escherichia coli* en perros de compañía 21,3% y en condición de calle 30%; en Venezuela también se encontró resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a los antimicrobianos ceftriaxona reportándose hasta el 59%.

Mientras que en Norteamérica “EEUU” se encontró cepas de *E. coli*; cepas de *Klebsiella pneumoniae* y una cepa de *Enterobacter cloacae* que fueron resistentes a la ceftriaxona. La cual puede atribuirse al uso indiscriminado, empírico y subdosificado de estos medicamentos, careciendo en primera instancia de un diagnóstico de laboratorio, así como de la aplicación negligente de los mismos.

El estado de la evidencia farmacológica para el tratamiento de infecciones bacterianas del sistema nervioso central en gatos y perros debe ser más investigado, aunque existe un nivel reducido de evidencia de apoyo para la efectividad de la ceftriaxona en casos de meningitis, y casos documentados de enfermedades de respiratorios, urogenitales, infecciones de piel, tejidos blandos y huesos, otitis, septicemia, profiláctica de las complicaciones postoperatorios. Aunque se debe tener mucha precaución de su uso en infecciones de *E. coli*, *Enterobacter cloacae*, con las cuales es posible que exista resistencia antibiótica.

Estas conclusiones demuestran que las mascotas son un potencial reservorio de bacterias resistentes por lo cual se debe realizar un diagnóstico basado en un antibiograma para recetar la ceftriaxona y mejorar la regulación de la venta de antibióticos.

## RECOMENDACIONES

La resistencia a los antibióticos es un problema creciente, a menudo provocado por el uso innecesario e inapropiado de antibióticos; por lo cual se dan las siguientes recomendaciones para apoyar la atención al paciente de alta calidad y mejorar la salud pública.

- Desarrollo de evidencia que respalde las mejores administraciones medicamentosas en una variedad de entornos y poblaciones de pacientes (dicho de otra forma, cuándo aplicar o no el antibiótico);
- Evaluación de enfoques óptimos para implementar prácticas de administración de antibióticos en diversos entornos, con un enfoque en la biodisponibilidad y duración de tratamiento (es decir, la mejor vía de aplicación medicamentosa);
- Desarrollo de métricas de resultados y procesos estandarizados, válidos y confiables para la administración de antibióticos, apoyados por la infraestructura de tecnología de la información y análisis (dicho con otras palabras, cómo medir los resultados).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pomba, Rantala, Greko. Riesgo para la salud pública de la transferencia de resistencia a los antimicrobianos de los animales de compañía. *Rev Soc Esp Farm Hosp* [Internet]. 2017; Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-abstract/72/4/957/2629141>
2. Da Costa PM, Loureiro L, Matos AJF. Transfer of Multidrug-Resistant Bacteria Between Intermingled Ecological Niches: The Interface Between Humans, Animals and the Environment. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2013 Jan 14 [cited 2022 Jul 6];10(1):278–94. Available from: <https://www.mdpi.com/45544>
3. Ruy-Pérez, Carlota Ríos Salvatierra-González, Roxane (coord.) Bolis, Mónica (coord.), Pan American Health Organization-PAHO. Legislación sobre antibióticos en América Latina. 2006 [cited 2022 Jul 7]; Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/amr-legis.pdf>
4. Westgarth C, Pinchbeck GL, Bradshaw JWS, Dawson S, Gaskell RM, Christley RM. Dog-human and dog-dog interactions of 260 dog-owning households in a community in Cheshire. *Vet Rec* [Internet]. 2008 Apr 5;162(14):436–42. Available from: <https://bvajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1136/vr.162.14.436>
5. Marshall BM, Ochieng DJ, Levy SB. Commensals: Underappreciated reservoir of antibiotic resistance. *Microbe Wash DC* [Internet]. 2009 May 1;4(5):231–8. Available from: <http://www.bioquest.org/summer2010/wp-content/blogs.dir/files/2010/02/Commensals.pdf>
6. Telégrafo E. Los perros callejeros proliferan en Quito y Guayaquil [Internet]. [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://www.eltelegrafo.com.ec/noticias/sociedad/6/perros-callejeros-proliferan-quito-guayaquil>
7. Castellanos G. Población de perros callejeros en Quito sigue en aumento [Internet]. [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://www.elcomercio.com/narices-frias/poblacion-perros-callejeros-quito-censo.html>
8. Cruz VS. En Quito hay 400.000 perros en las calles [Internet]. *El Universo*. 2021 [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://www.eluniverso.com/noticias/ecuador/en-quito-hay-400000-perros-en-las-calles-una-anciana-fallecio-tras-ser-atacada-por-una-perra-que-fue-rescatada-de-la-calle-y-acabada-de-parir-nota/>
9. El abandono de perros en Quito se incrementó en 90% – *Diario La Hora* [Internet]. [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://www.lahora.com.ec/pais/el-abandono-de-perros-en-quito-se-incremento-en-90/>
10. Richter A, Feßler AT, Böttner A, Köper LM, Wallmann J, Schwarz S. Reasons for antimicrobial treatment failures and predictive value of in-vitro susceptibility testing in veterinary practice: An overview. *Vet Microbiol* [Internet]. 2020 Jun;245:108694. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108694>
11. E. J. Penicilinas y cefalosporinas. 6th ed. Katzung BE, editor. México: El Manual Moderno; 1996.
12. Baldo BA. Penicillins and cephalosporins as allergens--structural aspects of recognition and cross-reactions. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 1999 Jun;29(6):744–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00575.x>
13. Rivas KB, Rivas MA, Dávila EL, Rodríguez M. Cefalosporinas: De la Primera a la Cuarta Generación. *RFM* [Internet]. 2002 [cited 2022 Jul 17];25(2):142–53. Available from: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-04692002000200003](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04692002000200003)
14. Resistencia Antimicrobiana en Producción Animal [Internet]. [cited 2022 Jul 22]. Available from: <https://www.paho.org/es/panaftosa/resistencia-antimicrobiana-produccion-anim>
15. Alekshun MN, Levy SB. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell* [Internet]. 2007 Mar 23;128(6):1037–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2007.03.004>
16. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet].



2010 Sep;74(3):417–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>

17. Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* [Internet]. 2017 Jul;33(3):300–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.4103/joacp.JOACP\\_349\\_15](http://dx.doi.org/10.4103/joacp.JOACP_349_15)
18. Poole K. Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. *Symp Ser Soc Appl Microbiol* [Internet]. 2002;(31):55S – 64S. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12481829>
19. Diogo RAC. Atividade Antimicrobiana In Vitro da Ceftriaxona Encapsulada em Lipossomas Contra Estirpes Clínicas Isoladas de Animais de Companhia Com Diagnóstico de Infecção do Trato Urinário [Internet]. Vol. 28986793, Diogo, Rita Alexandra Correia. [search.proquest.com](https://search.proquest.com); 2021. Available from: <https://search.proquest.com/openview/783c6554795643243afa0929259ed0ea/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y>
20. Arzanlou M, Chai WC, Venter H. Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Essays Biochem* [Internet]. 2017 Feb 28;61(1):49–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1042/EBC20160063>
21. Bébéar C, Pereyre S, Peuchant O. *Mycoplasma pneumoniae*: susceptibility and resistance to antibiotics. *Future Microbiol* [Internet]. 2011 Apr;6(4):423–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.2217/fmb.11.18>
22. Acar JF, Moulin G. Antimicrobial resistance: a complex issue. *Rev Sci Tech* [Internet]. 2012 Apr;31(1):23–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.20506/rst.31.1.2098>
23. Jolivet-Gougeon A, Bonnaure-Mallet M. Bacterial persistence in biofilms and antibiotics [Internet]. *Antibiotic Drug Resistance*. Wiley; 2019. p. 181–210. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119282549.ch9>
24. Jefferson KK. What drives bacteria to produce a biofilm? *FEMS Microbiol Lett* [Internet]. 2004 Jul 15;236(2):163–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.femsle.2004.06.005>
25. Chin KCJ, Taylor TD, Hebrard M, Anbalagan K, Dashti MG, Phua KK. Transcriptomic study of *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhi biofilm. *BMC Genomics* [Internet]. 2017 Oct 31;18(1):836. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12864-017-4212-6>
26. Ruppé É, Woerther PL, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2015 Dec;5(1):61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-015-0061-0>
27. Grohmann E, Kohler V, Vaishampayan A. Acquired resistance from gene transfer [Internet]. *Antibiotic Drug Resistance*. Wiley; 2019. p. 141–65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119282549.ch7>
28. Glenn Songer J, Post KW. *Veterinary Microbiology: Bacterial and Fungal Agents of Animal Disease* [Internet]. Elsevier Saunders; 2005. 434 p. Available from: <https://play.google.com/store/books/details?id=F8vopwAACAAJ>
29. Cesur S, Demiröz AP. ANTIBIOTICS AND THE MECHANISMS OF RESISTANCE TO ANTIBIOTICS [Internet]. [cited 2022 Aug 19]. Available from: [https://www.journalagent.com/ias/pdfs/IAS\\_21\\_4\\_138\\_142.pdf](https://www.journalagent.com/ias/pdfs/IAS_21_4_138_142.pdf)
30. Yüce. Antimikrobik ilaçlara direnç kazanma mekanizmaları. *KLİMİK Derg* [Internet]. 2001; Available from: <https://www.klimikdergisi.org/wp-content/uploads/2021/01/antimikrobik-ilac141lara-direnc141-kazanma-mekanizmalari.pdf>
31. Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. *Annu Rev Biochem* [Internet]. 2009;78:119–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biochem.78.082907.145923>
32. Stanchi NO, Martino PE, Gentilini E, Reinoso E. *Microbiología veterinaria* [Internet]. academia.edu; 2007 [cited 2022 Jul 29]. Available from:

<https://www.academia.edu/download/61453072/377894453-microbiologia-veterinaria-pdf20191207-12835-1fgovx.pdf>

33. Martin N G. Resistencia Bacteriana a  $\beta$ -lactámicos: Evolución y Mecanismos. AVFT [Internet]. 2002 [cited 2022 Jul 29];21(1):107–16. Available from: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-02642002000100016](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642002000100016)
34. García-Hernández, García-Vázquez. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. REOP - Rev Esp Orientac Psicopedag [Internet]. 2011; Available from: <https://seq.es/seq/0214-3429/24/2/garcia.pdf>
35. Srednik ME, Crespi E, Testorelli MF, Puigdevall T, Pereyra AMD, Rumi MV, et al. First isolation of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from bovine mastitis in Argentina. Veterinary and Animal Science [Internet]. 2019 Jun 1;7:100043. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451943X18300826>
36. Patricio MPR, Elizabeth EAE. Aislamiento e identificación de cepas de *Escherichia coli* resistentes a  $\beta$ -lactámicos de espectro extendido mediante aislamiento bacteriano de caninos en la zona urbana de Quito [Internet]. Quito: UCE; 2017 [cited 2022 Jul 29]. Available from: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/10149>
37. Seral, Gude, Castillo. Emergencia de  $\beta$ -lactamasas AmpC plasmídicas (pAmpC ó cefamicinasas): origen, importancia, detección y alternativas terapéuticas. Rev Esp Quimioter [Internet]. 2012; Available from: <https://seq.es/wp-content/uploads/2012/06/seral.pdf>
38. Hernández-Torres, Ruiz. Bacteriemias por *Escherichia coli*. Rev Esp Quimioter [Internet]. Available from: <https://seq.es/wp-content/uploads/2011/06/garcia.pdf>
39. Damborg P, Morsing MK, Petersen T, Bortolaia V, Guardabassi L. CTX-M-1 and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* in dog faeces from public gardens. Acta Vet Scand [Internet]. 2015 Nov 25;57:83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13028-015-0174-3>
40. Cantón R, Girón R, Martínez-Martínez L, Oliver A, Solé A, Valdezate S, et al. Patógenos multirresistentes en la fibrosis quística [Internet]. Vol. 38, Archivos de Bronconeumología. 2002. p. 376–85. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0300-2896\(02\)75243-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0300-2896(02)75243-5)
41. Suárez C, Gudíol F. Antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2009 Feb;27(2):116–29. Available from: <https://europepmc.org/article/med/19254642>
42. Castañeda J, Gómez K, Corrales L, Cortés S. Perfil de resistencia a antibióticos en bacterias que presentan la enzima NDM-1 y sus mecanismos asociados: una revisión sistemática. NOVA [Internet]. 2016 [cited 2022 Jul 29];14(25):95–111. Available from: <https://revistas.unicolmayor.edu.co/index.php/nova/article/view/472>
43. Proaño R, Guillermo D. Perfiles fenotípicos de resistencia a antibióticos en aislados de *Escherichia coli* de origen canino de la ciudad de Ambato [Internet]. repositorio.uta.edu.ec; 2021 [cited 2022 Jul 29]. Available from: <http://repositorio.uta.edu.ec/handle/123456789/32270>
44. López-Velandia DP, Torres-Caycedo MI. Genes de resistencia en bacilos Gram negativos: Impacto en la salud pública en Colombia. Univ Cienc [Internet]. 2016; Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0124-71072016000100018](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-71072016000100018)
45. Tamang MD, Nam HM, Jang GC, Kim SR, Chae MH, Jung SC, et al. Molecular characterization of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing and plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* isolated from stray dogs in South Korea. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2012 May;56(5):2705–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.05598-11>
46. Schaufler K, Bethe A, Lübke-Becker A, Ewers C, Kohn B, Wieler LH, et al. Putative connection between zoonotic multiresistant extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in dog feces from a veterinary campus and clinical isolates from dogs. Infect Ecol Epidemiol [Internet]. 2015 Feb 4;5(1):25334. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3402/iee.v5.25334>

47. Belas A, Salazar AS, Gama LT da, Couto N, Pomba C. Risk factors for faecal colonisation with *Escherichia coli* producing extended-spectrum and plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamases in dogs. *Vet Rec* [Internet]. 2014 Aug 30;175(8):202. Available from: <https://bvajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1136/vr.101978>
48. Marchetti L, Buldain D, Gortari Castillo L, Buchamer A, Chirino-Trejo M, Mestorino N. Pet and Stray Dogs as Reservoirs of Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli*. *Int J Microbiol* [Internet]. 2021 Jan 25;2021:6664557. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/6664557>
49. Parte-Pérez, Brito, Guzmán. Resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a los antimicrobianos en Venezuela: Análisis de una década. *Rev Soc Esp Farm Hosp* [Internet]. 2001; Available from: [http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S1315-25562001000200005&script=sci\\_arttext](http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S1315-25562001000200005&script=sci_arttext)
50. Aslantas, Yilmaz. Prevalence and molecular characterization of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) and plasmidic AmpC  $\beta$ -lactamase (pAmpC) producing *Escherichia coli* in dogs. *J Vet Med Sci* [Internet]. 2017; Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/advpub/0/advpub\\_16-0432/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/advpub/0/advpub_16-0432/_article/-char/ja/)
51. Duque NLF, Cortes TS. Evaluación de la presencia de resistencia a Ceftriaxona, Amikacina y Oxacilina en tres microorganismos en vertimientos de agua residual del Hospital de Suba II Nivel E.S.E en Bogotá [Internet]. [cited 2022 Jul 29]. Available from: <https://repository.usta.edu.co/bitstream/handle/11634/4316/2017nayibethflorez.pdf?isAllowed=y&sequence=4>
52. Hertzsch R, Richter A. Systematic Review of the Pharmacological Evidence for the Selection of Antimicrobials in Bacterial Infections of the Central Nervous System in Dogs and Cats. *Front Vet Sci* [Internet]. 2021;8:769588. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fvets.2021.769588>
53. O'Keefe A, Hutton TA, Schifferli DM, Rankin SC. First detection of CTX-M and SHV extended-spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* urinary tract isolates from dogs and cats in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2010 Aug;54(8):3489–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01701-09>
54. MedlinePlus en español [Internet]. [cited 2022 Jul 29]. Available from: [https://vsearch.nlm.nih.gov/vivisimo/cgi-bin/query-meta?v%3Aproject=medlineplus-spanish&v%3Asources=medlineplus-spanish-bundle&query=ceftriaxona&\\_gl=1\\*1annty\\*\\_ga\\*MTQwNTY5Mjc0OC4xNjU5MTIzMtK0\\*\\_ga\\_P1FPTH9PL4\\*MTY1OTEyMzE5NC4xLjAuMTY1OTEyMzE5NC4w&\\_ga=2.205566099.1633237566.1659123195-1405692748.1659123194](https://vsearch.nlm.nih.gov/vivisimo/cgi-bin/query-meta?v%3Aproject=medlineplus-spanish&v%3Asources=medlineplus-spanish-bundle&query=ceftriaxona&_gl=1*1annty*_ga*MTQwNTY5Mjc0OC4xNjU5MTIzMtK0*_ga_P1FPTH9PL4*MTY1OTEyMzE5NC4xLjAuMTY1OTEyMzE5NC4w&_ga=2.205566099.1633237566.1659123195-1405692748.1659123194)
55. Ceftriaxona [Internet]. [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/ceftriaxona>
56. Andraca Perera JR, Rodríguez Gil E, Fundora Santana A. Cefalosporinas. *Rev Cubana Farm* [Internet]. 2001 [cited 2022 Jul 17];35(3):219–22. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152001000300011](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152001000300011)
57. Donald C. Plumb P. *Plumb's Veterinary Drug Handbook* [Internet]. 7ma ed. Gilats J, editor. PharmaVet Inc.; 2011 [cited 2022 Jul 13]. Available from: <https://plumbs.com/buy-the-handbook/>
58. Werth BJ. Cefalosporinas [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-ec/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/cefalosporinas>
59. Rebuelto M, Albarellos G, Ambros L, Kreil V, Montoya L, Bonafine R, et al. Pharmacokinetics of ceftriaxone administered by the intravenous, intramuscular or subcutaneous routes to dogs. *J Vet Pharmacol Ther* [Internet]. 2002 Feb;25(1):73–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2885.2002.00389.x>
60. Chaudhry SB, Veve MP, Wagner JL. Cephalosporins: A Focus on Side Chains and  $\beta$ -Lactam Cross-Reactivity. *Pharmacy (Basel)* [Internet]. 2019 Jul 29;7(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmacy7030103>

61. Collins CD, Scheidel C, Anam K, Polega S, Malani AN, Hayward A, et al. Impact of an Antibiotic Side-Chain-Based Cross-reactivity Chart Combined With Enhanced Allergy Assessment Processes for Surgical Prophylaxis Antimicrobials in Patients With  $\beta$ -Lactam Allergies. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 Apr 26;72(8):1404–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa232>
62. DePestel DD, Benninger MS, Danziger L, LaPlante KL, May C, Luskin A, et al. Cephalosporin use in treatment of patients with penicillin allergies. *J Am Pharm Assoc* [Internet]. 2008 Jul;48(4):530–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1331/JAPhA.2008.07006>
63. Sykes J. Enfermedades infecciosas del perro y el gato de Greene [Internet]. Elsevier. 15 de marzo de 2022 [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/greenes-infectious-diseases-of-the-dog-and-cat/sykes/978-0-323-50934-3>

# ANEXOS

**Figura 1:** Estudio de laboratorio con resultado de resistencia bacteriana a la ceftriaxona

Buenavista entre Arzaga y Pichincha

0948920750

**Servicios:**

- Hematología
- Bioquímica sanguínea
- Coprológico

Citología

Citología (piel y ojos)

Inmunológico (ca)

Dermatopatías

Citología (piel y ojos)

Mvz. Christian Flores Tapia

**Médico veterinario (a) solicitante:** Dra. Jennifer Ríos **Fecha:** 09/03/ 2022  
**Nombre del paciente:** Khor **Tutor/responsable:** Francisco Cadena  
**Especie:** canina **Raza:** Weimaraner **Sexo:** macho **Edad:** 7 años

**1.- TIPO DE MUESTRA:** SECRECIÓN DE CONJUNTIVA – MEDIO STUART.

**VALORACIÓN MICROSCÓPICA**

**MICROSCOPIA DIRECTA:**

**Citología:** Se observa una población de polimorfonucleados degenerados e hilos de cromatina. Cristales amarillos +.

En esta muestra

**2.- TIPO DE MUESTRA:** SECRECIÓN DE CONJUNTIVA – MEDIO STUART.

**ESTUDIO SOLICITADO:** CULTIVO COMPLETO

**MEDIOS SELECTIVOS:**

**ANÁLISIS DE COLONIAS AISLADAS – TINCIÓN DE GRAM Y PRUEBAS BIOQUÍMICAS**

- o **BACTERIAS:** Bacilos Gram –
  - **Conteo microbiano:** (CFU/mL > 10<sup>5</sup>)
  - **MICROORGANISMO DESARROLLADO:** *Pseudomona aeruginosa*
  - **Contaminante/Oportunista:** *Staphylococcus spp.*

**ANTIBIOGRAMA**

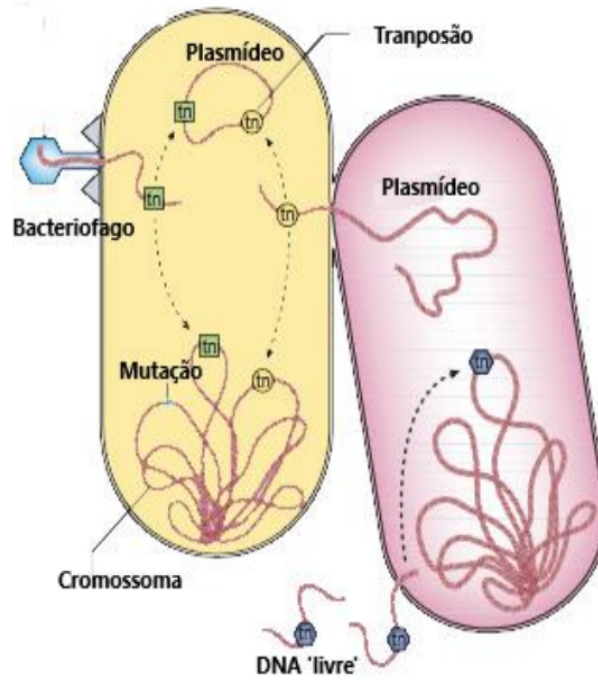
DISCOS/ANTIMICROBIANOS	R	I	S	Diámetro INH. µg/mm	RESULTADOS
MEROPENEM	≤19	20 – 22	≥23	25	S
AMIKACINA	≤14	15 – 16	≥17	34	S
AMPICILINA/SULBATAM	≤11	12 – 14	≥15	22	S
CEFTRIAXONA	≤19	20 – 22	≥23	17	R
CEFUROXIMA	≤14	15 – 17	≥18	20	S
CEFALOTINA	≤14	15 – 16	≥18	21	M/S
CIPROFLOXACINO	≤15	16 – 20	≥21	17	M/S
ENROFLOXACINO	≤12	13 – 20	≥21	11	R
LEVOFLOXACINO	≤13	14 – 16	≥17	20	S
MARBOFLOXACINO	≤12	13 – 20	≥21	25	S

S: Sensible, M/S: Medio Sensible, R: resistente

MVZ Responsable: Christian Flores Tapia  
 Reg. SENESCYT 1018-2016-1708105

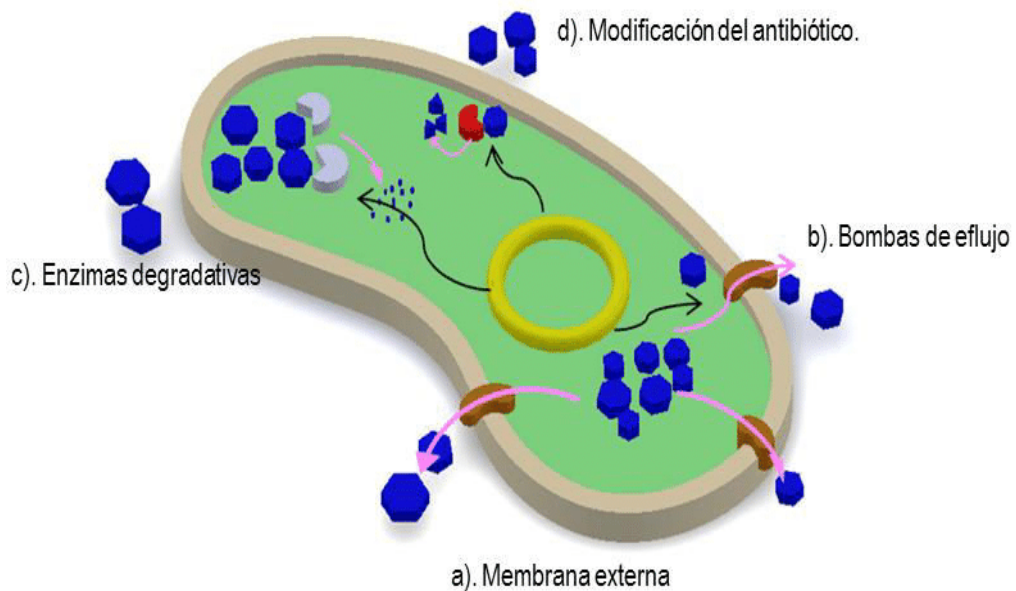
**Fuente:** Laboratorio VetSearch.

**Figura 2:** Representación esquemática de los diferentes mecanismos de resistencia adquirida. Adaptado de Levy and Bonnie 2004.



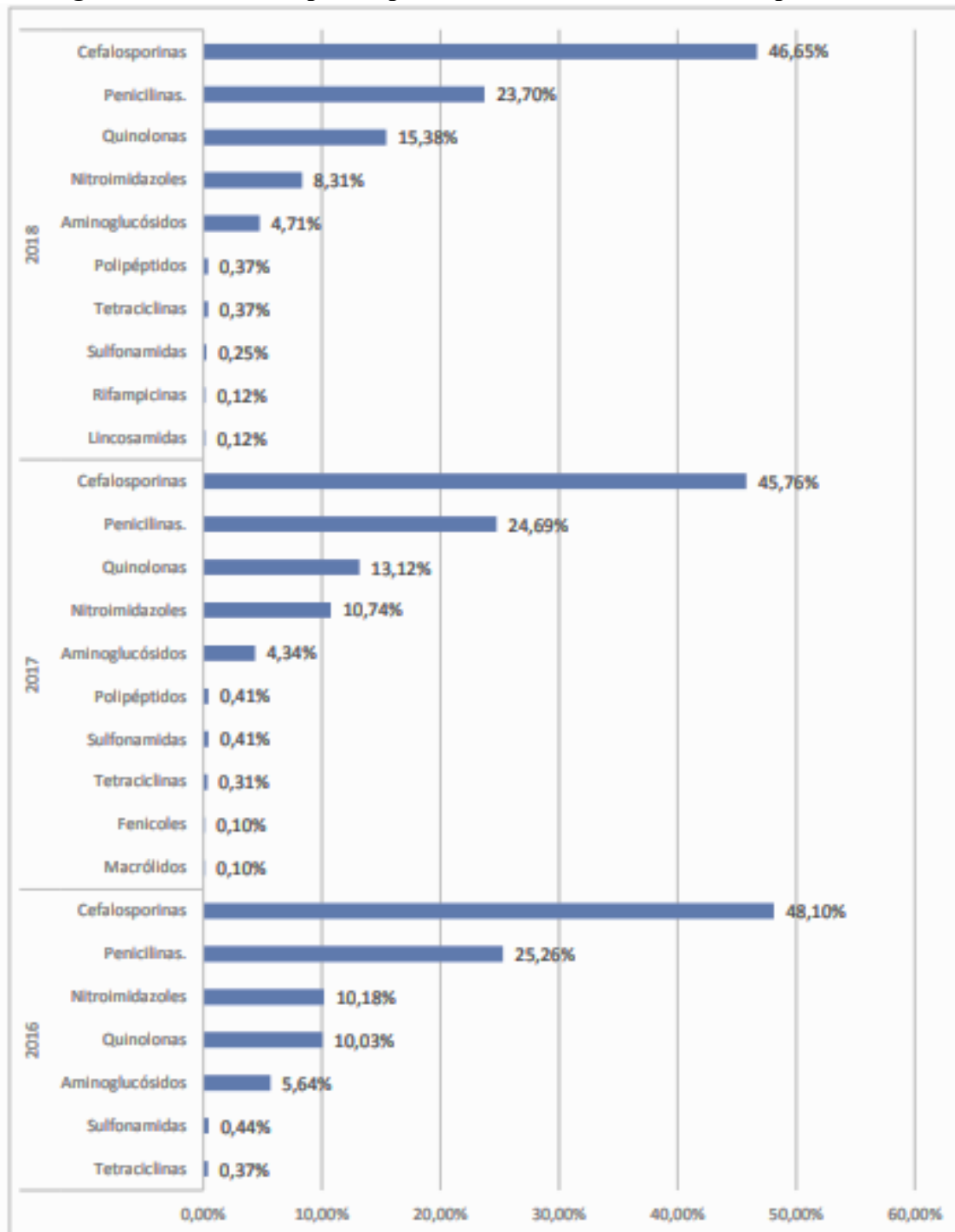
**Fuente:** Rita Alexandra Correia Diogo

**Figura 3:** Representación esquemática de los diferentes mecanismos de resistencia intrínseca



**Fuente:** Nagamani Balagurusamy

**Figura 4: Patrones de prescripción de cada familia antibiótica por cada año.**



**Fuente:** Díaz Zúñiga Ignacio Sebastián

**Tabla 1:** Agentes antimicrobianos en el estudio (número y porcentaje), familia antibiótica y su clasificación según importancia por la OMS, OIE y según la guía clínica.

Familia	Principio Activo	n	%	OMS	OIE	Guía Clínica
Aminoglucósidos	Dihidroestreptomicina	76	2,4	Importancia Crítica, Gran prioridad	Importancia Crítica	Primera Elección
	Neomicina	37	1,2	Importancia Crítica, Gran prioridad	Importancia Crítica	Sin Datos
	Gentamicina	30	0,9	Importancia Crítica, Gran prioridad	Importancia Crítica	Primera Elección
	Tobramicina	122	3,9	Importancia Crítica, Gran prioridad	Importancia Crítica	Sin Datos
Cefalosporinas de 1ra	Cefalexina	100	31,0	Muy Importantes	Importancia Elevada	Primera Elección
	Cefazolina	459	14,6	Muy Importantes	Importancia Elevada	Primera Elección
Cefalosporinas de 2da	Cefuroxima	1	0,0	Muy Importantes	Importancia Elevada	Sin Datos
Cefalosporinas de 3da	Ceftriaxona	1	0,0	Importancia Crítica, Máxima prioridad	Importancia Crítica	Segunda Elección
	Cefotaxima	9	0,3	Importancia Crítica, Máxima prioridad	Sin Datos	Segunda Elección
	Cefovecin	12	0,4	Importancia Crítica, Máxima prioridad	Sin Datos	Segunda Elección
Lincosamidas	Clindamicina	1	0,0	Muy Importantes	Importancia Elevada	Primera Elección
Macrólidos	Azitromicina	1	0,0	Importancia Crítica, Máxima prioridad	Sin Datos	Primera Elección
Nitroimidazoles	Metronidazol	311	9,9	Importantes	Sin Datos	Segunda Elección
Penicilinas	Amoxicilina	16	0,5	Importancia Crítica, Gran prioridad	Importancia Crítica	Primera Elección

**Fuente:** Díaz Zúñiga Ignacio Sebastián

**Tabla 2:** Cálculo de DDDvet y DCDvet de la Ceftriaxona, según bibliografía pertinente.

	Ceftriaxona	
	DD	DC
Plumb	65	585
Sumano	30	255
Promedio	47,5	420

**Fuente:** Díaz Zúñiga Ignacio Sebastián