

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

**RESISTENCIA A OXIMINO-CEFALOSPORINAS EN *Escherichia coli* AISLADAS
DE GATOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE LA FACULTAD DE VETERINARIA**

"por"

Br. Cecilia FENOCCHI

Br. Leonardo LÓPEZ

TESIS DE GRADO presentada como uno de los
requisitos para obtener el título de Doctor en
Ciencias Veterinarias
Orientación: Medicina Veterinaria

MODALIDAD: TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

MONTEVIDEO


URUGUAY

2025

PÁGINA DE APROBACIÓN

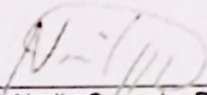
Tesis de grado aprobada por:

Presidente de Mesa:



DMTV, Claudia Della Cella, MSc

Segundo Miembro (Tutora):



DCV, Nadia Coppola, PhD

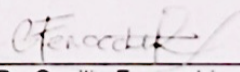
Tercer Miembro:




DCV, Diego Robaina, MSc

Fecha: 13/11/2025

Autores:



Br. Cecilia Fenocchi



Br. Leonardo López

AGRADECIMIENTOS

Queremos comenzar expresando nuestro más sincero agradecimiento a nuestras familias y amigos, quienes nos acompañaron incondicionalmente a lo largo de toda la carrera, brindándonos su apoyo y aliento en cada etapa del camino.

A nuestra tutora, PhD. DCV. Nadia Coppola, por guiarnos con dedicación y generosidad, confiando plenamente en nosotros y brindándonos un espacio de aprendizaje que nos permitió crecer tanto en lo profesional como en lo personal.

A nuestros co-tutores, PhD. Virginia García y MSc. Dr. César Hernández, por su valiosa colaboración y orientación a lo largo de este proceso.

Agradecemos a la Facultad de Veterinaria - UdelaR, nuestro segundo hogar durante estos años, en especial a la Unidad de Salud Pública y al Hospital de Pequeños Animales, por brindarnos las condiciones necesarias para llevar adelante este proyecto, también a la Biblioteca por su disposición, amabilidad y apoyo.

Al PhD. Dr. Rafael Vignoli y al Laboratorio de Resistencia Antibiótica del Instituto de Higiene, Facultad de Medicina - UdelaR, por abrirnos sus puertas y permitirnos realizar allí el procesamiento de las muestras.

Finalmente, a los programas CIDEC y PAIE, por el respaldo económico que hizo posible este proyecto.

A todas las personas e instituciones mencionadas, y a quienes de alguna manera formaron parte de este recorrido, nuestro más profundo agradecimiento.

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	3
LISTA DE TABLAS	7
LISTA DE FIGURAS	7
RESUMEN	8
SUMMARY	9
INTRODUCCIÓN	10
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	11
1. Gatos	11
2. Una Salud	11
3. Inicios de la era antibiótica y definición de antibiótico	12
4. Usos de antibióticos en medicina veterinaria	12
5. Resistencia antimicrobiana (RAM)	13
6. Antibióticos β-lactámicos	16
7. Clases de antibióticos β-lactámicos:	17
7.a. Penicilinas	17
7.b. Cefalosporinas.....	18
7.c. Carbapenems	19
7.d. Monobactámicos	19
7.e. Inhibidores de β -lactamasas.....	19
8. Antibióticos β-lactámicos usados en gatos en Uruguay	19
9. Resistencia a β-lactámicos	20
10. Clasificación de las β-lactamasas	21
10.a. Clases de β -lactamasas según Ambler	21
10. b. Clases de β -lactamasas según Bush-Jacoby.....	22
11. <i>Escherichia coli</i> y sus mecanismos de resistencia a cefalosporinas de tercera generación también llamadas oximino-cefalosporinas	23
12. RAM a oximino-cefalosporinas en animales y humanos a nivel mundial y nacional	23
13. Caracterización del problema	24
HIPÓTESIS	26
OBJETIVOS	26
1. Objetivo General:	26
2. Objetivos Específicos:	26
ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN	27

1. Actividades en Hospital de Facultad de Veterinaria	27
2. Actividades de laboratorio	27
MATERIALES Y MÉTODOS	27
1. Obtención de datos y toma de muestras en gatos:	27
2. Obtención de aislamientos resistentes a antibióticos	27
3. Identificación de los aislamientos y generación de bancos maestros	28
4. Estudios de susceptibilidad antibiótica	28
5. Extracción de ADN	29
6. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).....	29
7. Electroforesis	30
8. Ensayos de conjugación	30
9. Análisis estadístico.....	30
10. Esquema de Materiales y Métodos	31
RESULTADOS	32
1. Resultados en base a los gatos.....	32
Descripción de la población de gatos incluida en el estudio.....	32
2. Resultados en base a las bacterias.....	35
Descripción del crecimiento bacteriano obtenido.....	35
Análisis de asociación entre características clínicas y crecimiento de <i>E. coli</i> en medio con CRO	35
2. Tratamiento antibiótico previo	36
3. Estilo de vida	36
Estudio de susceptibilidad antibiótica	38
3. Resultados en base a los genes	41
Identificación de genes de resistencia	41
Genes de resistencia transferibles encontrados en el estudio.....	41
DISCUSIÓN	43
1. Discusión en base a los gatos	43
2. Discusión en base a las bacterias	46
Estudio de susceptibilidad antibiótica	46
Perfiles de resistencia de los aislamientos estudiados.....	47
3. Discusión en base a los genes	48
Genes de resistencia transferibles encontrados en el estudio.....	49
CONCLUSIONES	50

PERSPECTIVAS	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
ANEXO TABLAS.....	61
ANEXO FIGURAS	64

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Antibióticos β -lactámicos usados en gatos en Uruguay. Fuente: GuíaVet. (2021). Vademécum de especialidades veterinarias. https://guiavet.uy/ (GuíaVET, 2021)	20
Tabla 2. Resumen de asociaciones.....	37
Tabla 3. Significancia estadística de la distribución de resistencia por antibiótico (pruebas de chi-cuadrado)	39
Tabla 4. Perfiles de resistencia bacteriana señalada mediante las celdas coloreadas.	40
Tabla 5. Genes, genotipos y transconjugantes	42
Tabla 6. TABLA DE PRIMERS. Nombre del gen, secuencia de los primers, tamaño del producto de PCR, temperaturas de annealing para cada gen buscado.	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Propagación de RAM entre humanos, animales y el medio ambiente por el uso de antimicrobianos (Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013)..	16
Figura 2. Estructura química de los betalactámicos (Suárez & Gudíol, 2009).....	17
Figura 3. Fenocchi, C., López, L., Hernández, C., Vignoli, R., García-Fulgueiras, V., & Cópola, N. (2024). Resistencia a cefalosporinas de tercera generación en <i>Escherichia coli</i> aisladas de gatos [Póster]. XV CONGRESO NACIONAL DE MICROBIOLOGÍA, Montevideo, Uruguay.....	31
Figura 4. Proporción machos y hembras.	32
Figura 5. Distribución etárea.	32
Figura 6. Tipo de alimentación.	33
Figura 7. Estilo de vida.....	33
Figura 8. Distribución de patologías.....	34
Figura 9. Tratados vs no tratados con antibióticos.....	34
Figura 10. Crecimiento bacteriano en agar MacConkey Lactosa suplementado con CRO a una concentración de 1 mg/L.	35
Figura 11. Susceptibilidad antibiótica.....	38
Figura 12. Crecimiento de colonias de <i>E. coli</i> en agar MacConkey Lactosa, suplementado con ceftriaxona (CRO) a una concentración de 1 mg/L.....	64
Figura 13. Test de sinergia positiva con discos de ceftazidima (CAZ), ceftriaxona (CRO) y amoxicilina ác. clavulánico (AMC) para detección fenotípica de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).	64
Figura 14. Antibiograma con resistencia a cefoxitin (FOX).	65
Figura 15. Corrida de electroforesis para genes <i>bla</i> _{CTXM-1} y <i>qnrB</i>	65

RESUMEN

La resistencia a antimicrobianos (RAM) constituye una de las principales amenazas para la salud pública, con implicancias directas en la medicina humana, veterinaria y ambiental. Las cefalosporinas de tercera generación (C3G) se encuentran entre los antibióticos de importancia crítica para la medicina humana según la OMS, y su eficacia se ve comprometida por la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y cefalosporinas tipo AmpC. En Uruguay, se han reportado enterobacterias productoras de BLEE (*bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{CTX-M-55}, *bla*_{CTX-M-2}, *bla*_{CTX-M-8}, *bla*_{CTX-M-14}) y AmpC (*bla*_{CMY-2}) en aislamientos de humanos, caninos, aves, cerdos, bovinos y equinos, aunque no existían antecedentes publicados en felinos a nivel nacional. El presente estudio tuvo como objetivo determinar la presencia y caracterizar los mecanismos de resistencia a C3G en *Escherichia coli* aisladas de gatos atendidos en el Hospital de la Facultad de Veterinaria (UdelaR).

Se muestrearon 50 gatos mediante hisopados rectales (julio - noviembre 2023). Los aislamientos resistentes a ceftriaxona fueron identificados por MALDI-TOF y evaluados mediante antibiograma y pruebas de sinergia. Se realizó la búsqueda de genes de resistencia (*bla*_{CTX-M}, *bla*_{CMY}, *qnr*) mediante PCR, y la evaluación de la movilidad de los mismos mediante ensayos de conjugación.

Se detectaron *E. coli* resistentes a C3G en 15/50 gatos (30%), de los cuales la mayoría (13/15) se encontraba bajo tratamiento antibiótico. Se observó resistencia concomitante a múltiples antimicrobianos, incluidas fluoroquinolonas, aminoglucósidos y tetraciclinas. Once aislamientos presentaron sinergia positiva para BLEE y cuatro para AmpC. Mediante PCR se identificaron *bla*_{CTX-M-grupo1} (5/11), *bla*_{CTX-M-grupo2} (3/11), *bla*_{CTX-M-grupo8} (3/11) y *bla*_{CMY} (4/4). Cuatro cepas portaron genes *qnr* en combinación con genes de BLEE. En 12/15 aislamientos se confirmó la transferencia de genes de RAM por conjugación.

Estos hallazgos evidencian la circulación de genes de resistencia transferibles en *E. coli* de gatos en Uruguay. Dado el estrecho vínculo de los felinos con los humanos, la presencia de BLEE, AmpC y genes de resistencia a quinolonas con capacidad de diseminación reafirma la importancia de monitorear a los animales de compañía bajo el enfoque de "Una Salud".

SUMMARY

Antimicrobial resistance (AMR) represents one of the major threats to public health, with direct implications for human, veterinary, and environmental medicine. Third-generation cephalosporins (3GCs) are considered critically important antibiotics for human medicine according to the WHO, and their efficacy is compromised by the production of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) and AmpC-type cephalosporinases. In Uruguay, ESBL-producing Enterobacteriaceae (*bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{CTX-M-55}, *bla*_{CTX-M-2}, *bla*_{CTX-M-8}, *bla*_{CTX-M-14}) and AmpC-producing Enterobacteriaceae (*bla*_{CMY-2}) have been reported in isolates from humans, dogs, poultry, pigs, cattle, and horses, although no data had been published for cats at the national level. The present study aimed to determine the presence of and characterize the resistance mechanisms to 3GCs in *Escherichia coli* isolated from cats treated at the Veterinary Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine (UdelaR).

A total of 50 cats were sampled via rectal swabs (July – November 2023). Ceftriaxone-resistant isolates were identified by MALDI-TOF and evaluated using antimicrobial susceptibility testing and synergy assays. Resistance genes (*bla*_{CTX-M}, *bla*_{CMY}, *qnr*) were screened by PCR, and their mobility was assessed through conjugation experiments.

E. coli resistant to 3GCs were detected in 15/50 cats (30%), most of which (13/15) were under antibiotic treatment. Concomitant resistance to multiple antimicrobials, including fluoroquinolones, aminoglycosides, and tetracyclines, was observed. Eleven isolates showed positive synergy for ESBLs and four for AmpC. PCR identified *bla*_{CTX-M-grupo1} (5/11), *bla*_{CTX-M-grupo2} (3/11), *bla*_{CTX-M-grupo8} (3/11), and *bla*_{CMY} (4/4). Four strains carried *qnr* genes in combination with ESBL genes. Transfer of AMR genes by conjugation was confirmed in 12/15 isolates.

These findings demonstrate the circulation of transferable resistance genes in *E. coli* from cats in Uruguay. Given the close contact between cats and humans, the presence of ESBLs, AmpC, and transferable quinolone resistance genes underscores the importance of monitoring companion animals within a “One Health” framework.

INTRODUCCIÓN

El uso de antibióticos representa uno de los avances más significativos en la historia de la medicina, permitiendo reducir considerablemente la morbilidad y mortalidad asociadas a enfermedades infecciosas (Rice, 2008). Sin embargo, su uso extensivo y, en muchos casos, inapropiado, ha contribuido al surgimiento y propagación de la resistencia a los antimicrobianos (RAM), un fenómeno de creciente preocupación a nivel global. Esta problemática no solo afecta a la salud humana, sino también a la animal y ambiental, razón por la cual debe ser abordada desde una perspectiva integral bajo el enfoque de “Una Salud” (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [FAO], 2023; Organización Mundial de la Salud [OMS], 2021)

En este contexto, los animales de compañía, como los gatos, adquieren un rol cada vez más relevante. Su estrecho vínculo con el ser humano plantea interrogantes sobre su posible participación en la diseminación de bacterias resistentes, en particular aquellas productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), capaces de inactivar antibióticos críticos como las cefalosporinas de tercera generación (Bouma et al., 2022; Cronney et al., 2023; Organización Mundial de Sanidad Animal [OMSA], 2022).

Como microorganismo centinela en los programas de vigilancia de resistencia antimicrobiana, *E. coli* permite evaluar la presión selectiva ejercida por el uso de antibióticos en diferentes entornos. Su capacidad para adquirir y diseminar genes de resistencia, por ejemplo, los codificantes de BLEE, lo convierte en un marcador clave para monitorear la emergencia de cepas multirresistentes con potencial zoonótico (Tacconelli et al., 2018).

A nivel internacional, se ha documentado la presencia de estas cepas en animales de compañía (Carvalho et al., 2021), lo que refuerza la necesidad de evaluar su circulación a nivel nacional. En Uruguay, si bien existen estudios sobre la resistencia en *E. coli* de origen humano (Bado et al., 2010; Robino et al., 2014) y en animales de producción (Coppola et al., 2020; Umpiérrez et al., 2017), no se cuenta con información publicada sobre su presencia en felinos.

El presente trabajo se propone caracterizar la resistencia a oximino-cefalosporinas en cepas de *E. coli* aisladas de gatos atendidos en el Hospital de la Facultad de Veterinaria en Uruguay, con énfasis en la detección de genes codificantes de BLEE y AmpC.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. Gatos

La percepción tanto individual como cultural del gato doméstico (*Felis catus*) es diversa y ha evolucionado a lo largo del tiempo. Por ejemplo, en el antiguo Egipto eran posicionados como dioses mientras que en otras culturas se asociaban a las brujas, en la actualidad hay estudios que demuestran que los gatos son tenidos en cuenta como miembros de la familia, amigos, compañeros e incluso hijos, siendo una adición a la red de apoyo social (Croney et al., 2023).

Esta especie es apreciada por su capacidad de adaptarse a ambientes pequeños, su independencia y su presumible capacidad de cuidado. El vínculo humano-gato se define como “una relación mutuamente beneficiosa y dinámica” (Bouma et al., 2022). En los últimos tiempos se ha observado un gran incremento en la presencia de gatos en los hogares, posicionándolo como el segundo animal de compañía de preferencia en Estados Unidos (Croney et al., 2023).

Población de gatos en Uruguay:

Según datos del censo del Instituto Nacional de Estadística en el año 2023 en Uruguay habían 691.844 gatos, en lo cual no se contempla el volumen de animales sin dueño, denominados sueltos o callejeros (INE, 2024). A nivel del hospital de la Facultad de Veterinaria en el 2023 se atendieron 654 gatos, datos sin publicar. Estos datos reflejan no solo la alta presencia de felinos en el país, sino también la necesidad de considerar su rol en aspectos de salud pública y sanidad animal.

2. Una Salud

En este contexto, el enfoque de "Una Salud" es un concepto cuatripartito que integra la salud humana, animal, vegetal y ambiental, reconociendo la estrecha interdependencia entre estos ámbitos. Impulsado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA) y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), este enfoque promueve una cooperación interdisciplinaria para enfrentar desafíos sanitarios globales de manera coordinada (FAO, 2023; OMS, 2021).

Todo lo expuesto en el apartado anterior pone de manifiesto la necesidad de considerar los animales de compañía desde una perspectiva multisectorial y multidisciplinaria que garantice una visión integral. En este contexto, el estudio de la resistencia antimicrobiana (RAM) en gatos resulta especialmente relevante, dado su estrecho vínculo con los humanos y su entorno. Esta visión es esencial para anticipar, prevenir, detectar y controlar enfermedades que pueden afectar tanto a animales como a personas (OMSA, 2022).

Además, el enfoque "Una Salud" abarca temas críticos como la RAM, la seguridad alimentaria y las amenazas ambientales, siendo una herramienta fundamental para avanzar hacia los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) (FAO, 2023). La RAM, en

particular, representa uno de los desafíos sanitarios globales más urgentes, y su abordaje requiere comprender tanto su origen como su evolución.

3. Inicios de la era antibiótica y definición de antibiótico

A pesar de que los antibióticos fueron introducidos en la práctica clínica recién a mediados del siglo pasado, el uso de los microorganismos para el manejo de infecciones es más antiguo, encontrándose documentado en la antigua Grecia, Egipto, China y otros lugares del mundo (Sengupta et al., 2013).

La era moderna de los antibióticos comenzó en 1928 cuando Alexander Fleming descubre la penicilina a partir del filtrado de un aislamiento de un hongo, *Penicillium notatum*, y en 1940 Florey y Ernst Chain logran purificar la penicilina lo que permitió su uso clínico en el tratamiento de heridas infectadas, especialmente en soldados durante la Segunda Guerra Mundial (Belloso, 2009).

Comenzó entonces una revolución en el tratamiento de las enfermedades infecciosas causadas por microorganismos. Desde ese momento, se han incorporado a la práctica clínica decenas de familias de antimicrobianos, con actividad frente a diferentes microorganismos (Calvo & Martínez-Martínez, 2009).

Actualmente se considera a los antibióticos el grupo de fármacos más exitosos creado para mejorar la salud humana y animal, dado que permiten reducir significativamente la morbilidad y mortalidad de enfermedades infecciosas causada por diversos microorganismos (Rice, 2008). Estos compuestos pueden ser de origen natural, semisintético o sintético, y actúan inhibiendo el crecimiento bacteriano o destruyendo las bacterias mediante mecanismos específicos que afectan procesos celulares vitales. Según su acción, pueden clasificarse como bacteriostáticos (inhiben el crecimiento) o bactericidas (provocan la muerte bacteriana), y su aplicación terapéutica se extiende al tratamiento de infecciones en humanos, animales e incluso en plantas. Su especificidad se basa en las diferencias estructurales y funcionales entre células procariontes y eucariotas. Sin embargo, el uso inadecuado de antibióticos ha favorecido la aparición de bacterias resistentes, lo cual representa actualmente uno de los mayores desafíos para la salud pública a nivel global (Ventola, 2015).

4. Usos de antibióticos en medicina veterinaria

En el campo de la medicina veterinaria, tanto en el contexto clínico como en el de la producción animal, los antibióticos se emplean principalmente con tres fines: como agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de infecciones bacterianas; con fines de quimioprofilaxis, para prevenir la aparición de dichas infecciones; y como promotores del crecimiento, administrados generalmente en la alimentación en concentraciones subterapéuticas, siendo este último el uso más controvertido. Al someter a las bacterias a dosis subletales, las más susceptibles mueren, mientras que las variantes resistentes sobreviven y se convierten en las predominantes (Lekshmi et al., 2017).

Por lo antes mencionado, en pos de regular el uso de antibióticos en el ámbito veterinario, Uruguay ha establecido un marco legal que incluye algunas disposiciones normativas que cabe mencionar: El Decreto N.º 098/011 prohíbe el uso de antibióticos como promotores de crecimiento en bovinos y ovinos (Uruguay, 2011), pero en el año 2024 esta normativa fue derogada para dar lugar al Decreto 332/024 que extiende la prohibición del uso de antibióticos como promotores de crecimiento a todas las especies productivas (Uruguay, 2024). En concordancia, la Resolución N.º 193/015-DGSG del Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca (MGAP), a través de la División de Laboratorios Veterinarios (DILAVE), establece los requisitos y condiciones para el registro de medicamentos veterinarios que contengan antimicrobianos, conforme a las normas recomendadas por organismos de referencia internacionales (MGAP, 2015). Finalmente, el Decreto N.º 141/019 prohíbe la importación, exportación, fabricación, venta, uso y comercialización de productos veterinarios que contengan colistina en su composición, para todas las especies animales. Esta medida busca proteger la salud humana y animal, dado que la colistina es un antibiótico de último recurso en medicina humana para el tratamiento de infecciones bacterianas Gram-negativas multidrogaresistentes (Uruguay, 2019).

En línea con estas disposiciones generales, y considerando la necesidad de un control riguroso el MGAP emitió la Resolución N.º 193A/015 que establece la normativa para la prescripción, dispensación y uso de antimicrobianos en medicina veterinaria, aplicable tanto a animales de producción como de compañía. Dispone que todos los productos comerciales que contengan antimicrobianos en su formulación deben ser vendidos únicamente bajo receta veterinaria, la cual debe ser emitida por un profesional registrado. En el caso de los animales de compañía, la receta debe incluir información detallada del propietario y del animal tratado. Además, obliga a archivar las recetas durante al menos dos años y responsabiliza al veterinario por el uso racional del medicamento. Esta resolución busca contribuir al control de la resistencia antimicrobiana mediante una gestión responsable del uso de estos fármacos en el ámbito veterinario (MGAP, 2015).

5. Resistencia antimicrobiana (RAM)

En este marco, la RAM es la capacidad de los microorganismos para sobrevivir y proliferar a pesar de la exposición a agentes antimicrobianos que normalmente inhibirían su crecimiento o los eliminarían. Este fenómeno no es exclusivo de las bacterias, ya que virus y parásitos también pueden desarrollar mecanismos de resistencia frente a fármacos mediante mutaciones o adaptaciones genéticas (Munita & Arias, 2016).

Desde el punto de vista molecular, la resistencia ocurre cuando los genes responsables de dicha característica se expresan y provocan un efecto biológico concreto, anulando la eficacia del antibiótico (Alanis, 2005). Existen mecanismos de resistencia inherentes al microorganismo, es decir, presentes de forma natural y compartidos por todas las cepas de una especie. Estas resistencias intrínsecas pueden surgir por mutaciones espontáneas sin necesidad de exposición previa a antibióticos (Nadeem et al., 2020).

La resistencia intrínseca no se considera un problema a nivel clínico, ya que desde un inicio los antibióticos no fueron pensados para actuar frente a estas bacterias. La verdadera preocupación surge con la resistencia adquirida, que afecta a poblaciones bacterianas originalmente susceptibles (Munita & Arias, 2016).

La resistencia adquirida puede surgir a través de dos mecanismos principales: mutaciones espontáneas en el ADN bacteriano (cromosoma) o adquisición de genes de resistencia procedentes de otros microorganismos (Nadeem et al., 2020).

Las mutaciones se generan a partir de errores durante la replicación del ADN que ocurren de forma aleatoria en el genoma y no son corregidas, muchas veces potenciadas por agentes mutagénicos. La mayoría de estos errores presentan una desventaja para la bacteria por lo que no se perpetúan a nivel poblacional. Sin embargo, aquellas mutaciones que son beneficiosas y que presentan una ventaja evolutiva para la bacteria si permanecen y se vuelven dominantes siendo perpetuadas por transferencia vertical (Martinez & Baquero, 2000). Aunque las mutaciones son eventos raros, no lleva mucho tiempo que la resistencia aparezca en poblaciones bacterianas, debido al rápido crecimiento de las mismas. Cabe destacar que existen poblaciones bacterianas con altos niveles de mutación denominadas “cepas hipermutables” que usualmente tienen más altos niveles de resistencia (Coculescu, 2009).

Otra forma de adquisición de resistencia es la transferencia horizontal de genes (HGT), la cual posee tres mecanismos principales: (i) transformación, que es la incorporación de ADN desnudo, (ii) transducción, que es mediado por bacteriofagos, y (iii) conjugación, intercambio entre bacteria donante y receptora (Munita & Arias, 2016).

La transformación es probablemente el tipo más simple de HGT, pero pocas especies bacterianas clínicamente relevantes son capaces de incorporar ADN desnudo para desarrollar resistencia. La emergencia de resistencia en ambientes hospitalarios muchas veces involucra la conjugación, método muy eficiente para la transferencia de genes que incluye contacto célula-célula, y es probable que se presente en tasas elevadas en el tracto gastrointestinal en individuos bajo tratamiento antibiótico. Como regla general, la conjugación utiliza elementos genéticos móviles (MGEs) como vehículo para compartir valiosa información genética pudiendo darse entre bacterias de la misma o incluso diferente especie, de todas maneras, la transferencia directa de cromosoma a cromosoma también ha sido caracterizada. Los elementos genéticos móviles más importantes son plásmidos y transposones, ambos juegan un rol crucial en el desarrollo y diseminación de la resistencia entre organismos clínicamente relevantes. Uno de los mecanismos más eficientes para acumular genes de resistencia antimicrobiana son los integrones, que son sistemas de recombinación sitio-específicos capaces de reclutar marcos de lectura abiertos en forma de casetes de genes móviles. Los integrones proveen un simple pero eficiente mecanismo para la adición de nuevos genes en los cromosomas bacterianos, junto con la maquinaria necesaria para asegurar su expresión. Esta es una de las principales estrategias para la evolución bacteriana (Gupta & Birdi, 2017; Munita & Arias, 2016).

Las bacterias pueden desarrollar resistencia a múltiples principios activos, lo que permite clasificarlas en tres categorías principales según su perfil de sensibilidad

antimicrobiana. Las bacterias multidrogo resistentes (MDR) son aquellas resistentes a al menos un antibiótico en tres o más clases distintas. Por otro lado, las bacterias extremadamente resistentes (XDR) muestran resistencia a al menos un agente en casi todas las clases principales de antibióticos; mientras que las panresistentes (PDR) son resistentes a todos los antibióticos disponibles, sin opciones terapéuticas efectivas (Magiorakos et al., 2012).

Debido a la relevancia de la RAM, la Organización Mundial de la Salud (OMS) creó en 2005 y mantiene actualizada una lista de todos los antimicrobianos utilizados actualmente en la medicina humana (y la mayoría de ellos también en la medicina veterinaria), agrupándolos en tres categorías en función de su importancia para la medicina humana (de importancia crítica, de importancia elevada o de importancia). El objetivo de la lista es garantizar que todos los antimicrobianos, sobre todo los de importancia crítica, se utilicen de forma prudente en la medicina tanto humana como veterinaria. Dentro de esta lista los antibióticos de importancia crítica se subdividen en de máxima prioridad y gran prioridad, donde las cefalosporinas (tercera y cuarta generación) son consideradas antibióticos de importancia crítica de máxima prioridad (Organización Mundial de la Salud, 2016).

Por otro lado, la OMS en 2017, publicó una clasificación de los microorganismos a priorizar en los cuales es necesario investigar para el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas. En ésta los microorganismos se clasifican como de prioridad crítica, de prioridad alta y de prioridad media. Dentro de los primeros se encuentran los miembros de la familia de las Enterobacteriaceae (incluye: *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.*) (Tacconelli et al., 2018).

La inclusión de estas bacterias como prioridad crítica no solo responde a su impacto clínico, sino también a su capacidad de diseminar resistencia a través de distintos entornos, lo que refuerza la importancia de abordarlas desde una perspectiva integral. La Figura 1 ilustra cómo la resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno complejo y multidimensional que afecta simultáneamente a la salud humana, animal y ambiental (Frieden Tom, 2013).

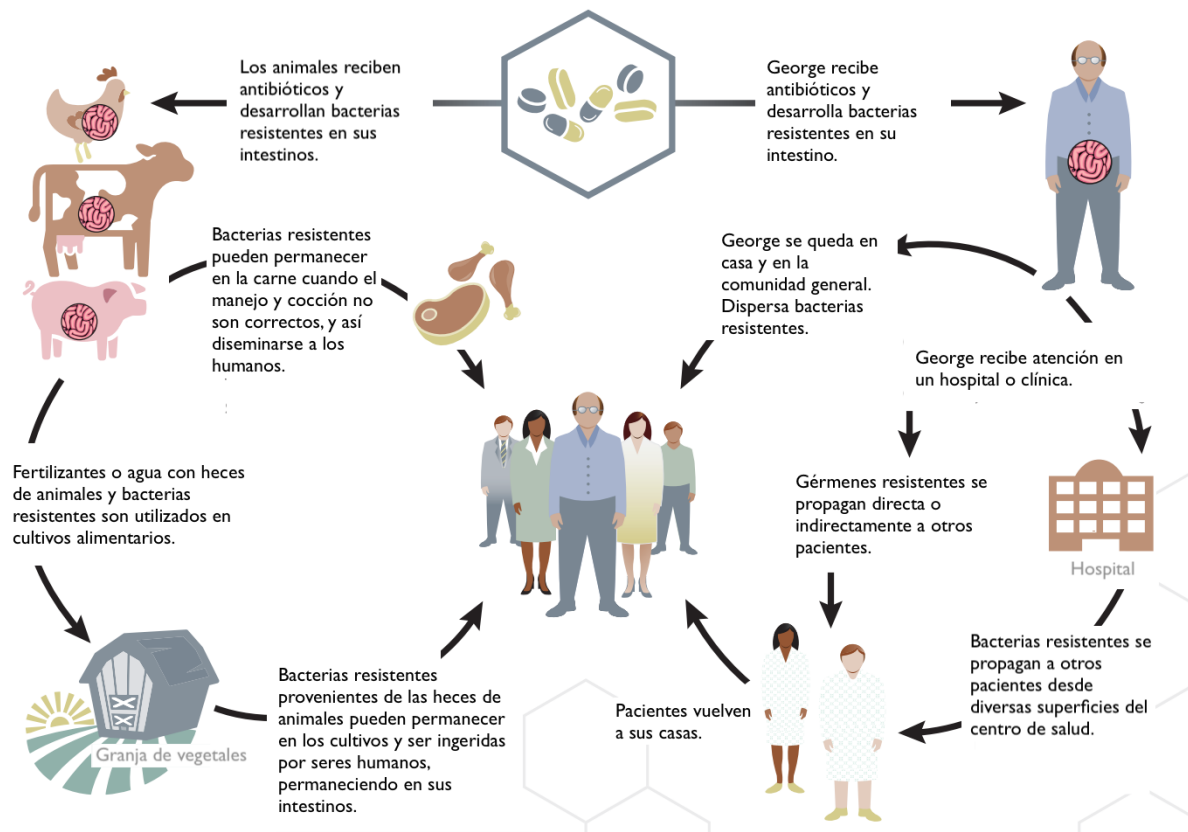


Figura 1. Propagación de RAM entre humanos, animales y el medio ambiente por el uso de antimicrobianos (*Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013*).

En este contexto, tanto las cefalosporinas de tercera generación, por su clasificación como antibióticos de importancia crítica y máxima prioridad, como *Escherichia coli*, por su inclusión en la lista de patógenos críticos, constituyen elementos clave de vigilancia y control.

6. Antibióticos β -lactámicos

Entre las distintas clases de antimicrobianos utilizadas en medicina veterinaria, los β -lactámicos destacan por ser una de las familias más extensas y frecuentemente empleadas en la práctica clínica. Su relevancia radica tanto en su amplio espectro de acción como en su eficacia terapéutica frente a numerosas infecciones bacterianas. Estos antibióticos ejercen una acción bactericida al interferir con la síntesis de la pared celular bacteriana, promoviendo la autólisis del microorganismo (Mercer, 2022).

Esta familia se caracteriza por la presencia del anillo β -lactámico, el cual define su mecanismo de acción: la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana en su etapa final ya que interfieren en la formación del peptidoglicano (componente crucial para la integridad estructural de la pared) mediante la unión a las transpeptidasas, también conocidas como proteínas de unión a penicilina ("PBP" por su sigla en inglés). Además, esta estructura confiere especificidad hacia la pared celular de células procarionas, lo que se traduce en una baja toxicidad para humanos y animales. El anillo β -lactámico también determina que el principal mecanismo de resistencia frente a

estos antimicrobianos sea la producción de β -lactamasas, el clivaje en cualquier punto del anillo determina una pérdida completa de la actividad antibacteriana (Hornish & Katarski, 2005; Suárez & Gudiol, 2009).

La actividad de los antibióticos β -lactámicos depende de la unión del anillo β -lactámico a otros radicales, generalmente en forma de anillos adicionales. Las variaciones en las cadenas laterales y en el núcleo básico dan origen a distintos grupos, como penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactámicos e inhibidores de β -lactamasas. Incluso cambios mínimos en su estructura pueden modificar el espectro de acción, la afinidad por receptores específicos o la resistencia a β -lactamasas (ver Figura 2) (Suárez & Gudiol, 2009).

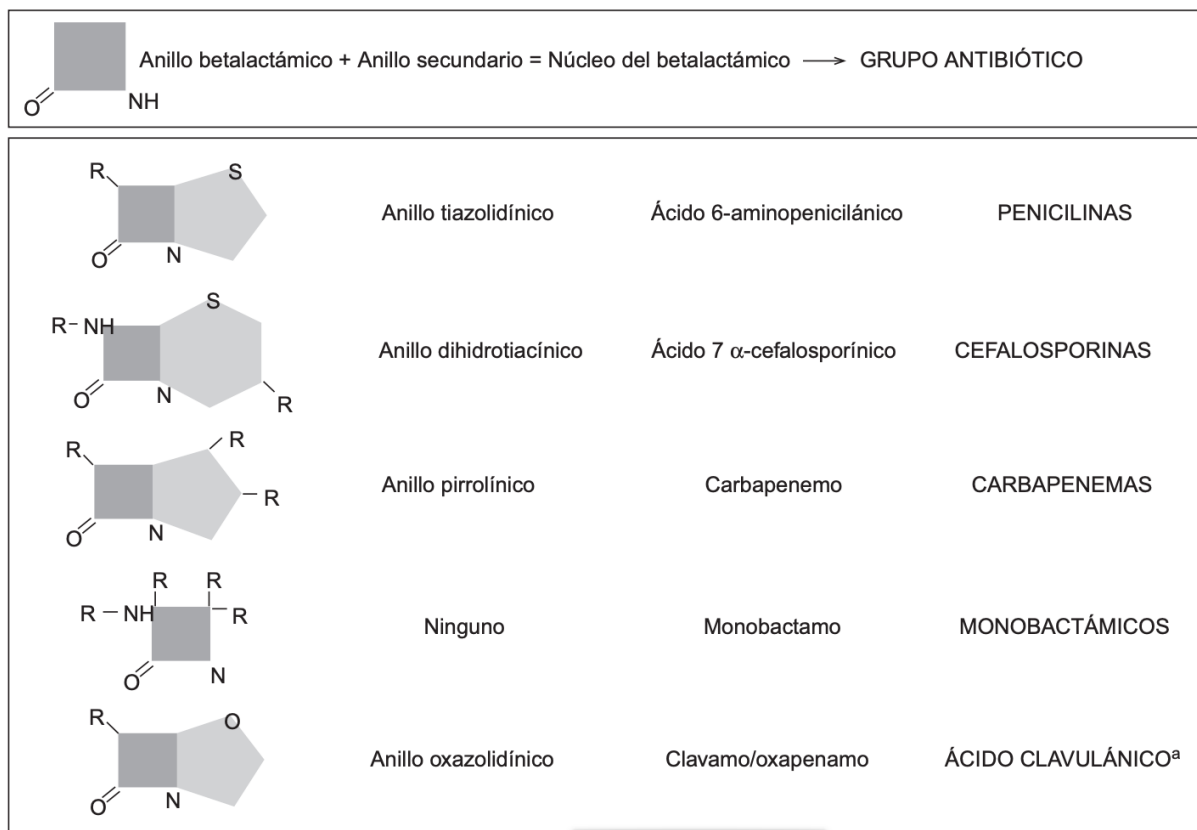


Figura 2. Estructura química de los betalactámicos (Suárez & Gudiol, 2009).

7. Clases de antibióticos β -lactámicos:

7.a. Penicilinas

Las penicilinas son antibióticos cuya estructura básica está constituida por un núcleo formado por un anillo de tiazolidina, un anillo β -lactámico y una cadena lateral. Esta última es fundamental, ya que determina tanto el espectro de acción antimicrobiano como las propiedades farmacológicas específicas de cada compuesto. En base a variaciones estructurales, las penicilinas se clasifican en cinco grupos principales: naturales, resistentes a penicilinasas, aminopenicilinas, carboxipenicilinas y

acilureidopenicilinas. Los dos primeros grupos, es decir, las penicilinas naturales y las resistentes a penicilinasas, se caracterizan por su actividad predominante contra bacterias Gram positivas (Doi & Chambers, 2014; Suárez & Gudíol, 2009).

7.b. Cefalosporinas

Las cefalosporinas son antibióticos derivados del hongo *Cephalosporium acremonium*, y se clasifican clínicamente en cinco generaciones, principalmente según su espectro de actividad antimicrobiana (Hornish & Katariski, 2005).

Las cefalosporinas de primera generación (C1G) presentan una actividad predominante frente a cocos grampositivos, como *Staphylococcus aureus*, mientras que su eficacia frente a bacterias gramnegativas es limitada. Un ejemplo representativo de esta generación es la cefalexina (Hornish & Katariski, 2005).

Las cefalosporinas de segunda generación (C2G) mantienen la actividad frente a microorganismos sensibles a las de primera generación, pero muestran una mayor eficacia frente a ciertas bacterias gramnegativas, aunque su espectro aún es relativamente restringido. Ejemplos de esta generación incluyen cefaclor y cefoxitina (Hornish & Katariski, 2005).

Las cefalosporinas de tercera generación (C3G), como la ceftriaxona, ceftazidima y cefoperazona, fueron desarrolladas para ampliar el espectro de actividad contra bacilos gramnegativos, manteniendo cierta efectividad frente a gram positivos. No obstante, suelen ser menos activas contra *Staphylococcus* sensibles que las cefalosporinas de primera generación. Algunas, como la ceftazidima, son activas frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Estos compuestos también presentan una mayor estabilidad frente a muchas β -lactamasas que inactivan a las penicilinas y cefalosporinas de generaciones anteriores, aunque no frente a las β -lactamasas de espectro extendido (Hornish & Katariski, 2005; Marshall & Blair, 1999).

Las cefalosporinas de cuarta generación (C4G), como la cefepima, se caracterizan por un amplio espectro de actividad, que incluye una mayor resistencia a la hidrólisis por β -lactamasas, lo que mejora su eficacia frente a bacterias grampositivas y gramnegativas productoras de estas enzimas (Chaudhry et al., 2019).

Muchas cefalosporinas de tercera y cuarta generación comparten una estructura química denominada grupo oximino, que les confiere estabilidad frente a ciertas β -lactamasas, pero también las convierte en sustratos preferenciales de las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), por lo que se las denomina frecuentemente oximino-cefalosporinas (Paterson & Bonomo, 2005).

Las cefalosporinas de quinta generación (C5G), como el cefiderocol, presentan una estructura química que guarda similitudes con ceftazidima y cefepima, representantes de las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, respectivamente. No obstante, el cefiderocol se distingue por su alta estabilidad frente a diversas β -lactamasas, incluidas las cefalosporinasas (AmpC) y las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Se trata de una cefalosporina con propiedades de sideróforo, administrada

por vía parenteral, lo que le permite aprovechar los sistemas de captación de hierro bacterianos para facilitar su entrada en el microorganismo y potenciar su eficacia antimicrobiana (Zhanel et al., 2019).

7.c. Carbapenems

Los carbapenémicos se caracterizan por la fusión de un anillo β -lactámico con un anillo pirrolidínico en su estructura química. Se consideran los β -lactámicos de espectro más amplio, con actividad frente a una gran variedad de patógenos, incluidos aquellos productores de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Sin embargo, presentan limitaciones terapéuticas, ya que no son efectivos contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Enterococcus* resistente a vancomicina (VRE), y muestran una eficacia variable frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Entre los representantes más conocidos de este grupo se encuentran el imipenem y el meropenem (Suárez & Gudiol, 2009).

7.d. Monobactámicos

Los monobactámicos se caracterizan por poseer una estructura compuesta únicamente por un anillo β -lactámico y presentan una elevada estabilidad frente a las metalo- β -lactamasas. Dentro de este grupo, el aztreonam es el único agente disponible para uso clínico, destacándose por su alta eficacia frente a bacterias gramnegativas aerobias (Suárez & Gudiol, 2009).

7.e. Inhibidores de β -lactamasas

Son compuestos β -lactámicos derivados que, si bien poseen una actividad antimicrobiana limitada por sí solos, actúan eficazmente al bloquear la acción de numerosas β -lactamasas de clase A. Su principal utilidad radica en su capacidad para proteger a determinados antibióticos β -lactámicos de la inactivación enzimática por parte de bacterias productoras de estas enzimas. Al unirse a dichos antibióticos, impiden su degradación y permiten que recuperen su efectividad frente a cepas resistentes. Entre los inhibidores disponibles para uso clínico se encuentran el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam (Doi & Chambers, 2014).

8. Antibióticos β -lactámicos usados en gatos en Uruguay

Acorde a la Guiavet en nuestro país se comercializan 82 medicamentos de acción antibiótica para uso en felinos, provenientes de diferentes laboratorios. Los grupos utilizados son diversos, como ser aminoglucósidos, quinolonas y fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclinas, sulfonamidas, nitroimidazoles destacándose entre ellos los β -lactámicos (GuíaVET, 2021).

En la Tabla 1 se enumeran los antibióticos betalactámicos habilitados en nuestro país para aplicación en felinos; sin embargo, no se dispone de un registro estadístico sobre su utilización.

Tabla 1. Antibióticos β -lactámicos usados en gatos en Uruguay. Fuente: GuíaVet. (2021). Vademécum de especialidades veterinarias. <https://guiavet.uy/>(GuíaVET, 2021)

Grupo	β -lactámicos	Vía de administración	Indicación
Penicilinas	Penicilinas naturales	Inyectable	Bovinos, ovinos, caprinos, suinos, equinos, caninos y felinos
	Amoxicilina	Inyectable	Bovinos, ovinos, caprinos, suinos, equinos, caninos y felinos
		Oral	Suinos, aves, caninos y felinos
Cefalosporinas de 1ª generación	Cefalexina	Inyectable	Bovinos, ovinos, suinos, caninos y felinos
		Oral	Caninos y felinos
Cefalosporinas de 3ª generación	Cefovecin	Inyectable	Caninos y felinos

Podemos destacar que varios de estos principios activos también se utilizan en medicina humana, siendo que algunos pertenecen a la lista de antibióticos de importancia crítica de la OMS, dentro de estos, en los catalogados como de gran prioridad se encuentran las penicilinas, por ejemplo, amoxicilina-clavulánico y penicilina G que se utilizan en ambas especies, también aminoglucósidos como la gentamicina. Por otro lado, las cefalosporinas de tercera generación son también de importancia crítica, pero de máxima prioridad, aunque el principio activo que se usa en felinos, que es el cefovecin, no está habilitado para uso humano. Asimismo, se comparte el uso de algunos macrólidos, como la eritromicina y la espiramicina, ambos catalogados como de máxima prioridad, así como la polimixina B y las quinolonas, por ejemplo, la ciprofloxacina (GuíaVET, 2021; OMS, 2019).

9. Resistencia a β -lactámicos

La resistencia a una misma clase de antimicrobianos puede desarrollarse a través de distintas vías bioquímicas, las bacterias pueden emplear múltiples estrategias para sobrevivir al efecto de un antibiótico (Munita & Arias, 2016). En el caso de los β -lactámicos, los mecanismos de resistencia descritos incluyen la modificación del sitio blanco (proteínas de unión a penicilina, PBP), la alteración de la permeabilidad de la membrana y la acción de bombas de eflujo. Sin embargo, entre las bacterias Gram-negativas, se ha observado una preferencia evolutiva por la producción de β -lactamasas, siendo este el mecanismo más común y clínicamente relevante (Sawa et al., 2020; Suárez & Gudiol, 2009).

Las β -lactamasas son enzimas que hidrolizan el enlace amídico del anillo β -lactámico, provocando una modificación estructural irreversible que conduce a la inactivación del

antibiótico. En su mayoría, estas enzimas están codificadas por elementos genéticos móviles (EGMs), lo que facilita su transferencia entre bacterias y favorece su rápida diseminación (Bush, 2013). Los genes que codifican las β -lactamasas generalmente se denominan bla, seguido del nombre de la enzima específica, ejemplo: *bla_{CMY}*, *bla_{CTX-M}* (Munita & Arias, 2016).

Cabe destacar que, la creación de nuevas generaciones de β -lactámicos ha sido constantemente acompañada por la rápida aparición de enzimas bacterianas capaces de inactivar cada nuevo compuesto introducido en el mercado, lo que representa un claro ejemplo de evolución adaptativa bacteriana inducida por el uso de antibióticos (Paterson & Bonomo, 2005).

10. Clasificación de las β -lactamasas

Se han propuesto dos esquemas principales para clasificar la gran diversidad de β -lactamasas. Esto se debe a que ninguna clasificación por sí sola permite abarcar tanto las propiedades estructurales como las funcionales de estas enzimas, lo que ha llevado a la coexistencia de dos enfoques complementarios: estructural y funcional.

El primero es la clasificación de Ambler, que se basa en la similitud de las secuencias de aminoácidos y agrupa estas enzimas en cuatro clases: A, B, C y D (Ambler, 1980). Por otro lado, la clasificación de Bush-Jacoby organiza las β -lactamasas en tres grandes grupos funcionales, con varios subgrupos, en función de sus características bioquímicas, particularmente la especificidad por el sustrato (Bush, 2013; Bush & Jacoby, 2010).

Es importante destacar que ambos sistemas presentan limitaciones y no son completamente equivalentes. Por ejemplo, enzimas clasificadas como clase A y D en el sistema de Ambler se agrupan dentro del grupo 2 en la clasificación de Bush-Jacoby. Además, aunque la clasificación de Ambler puede resultar más sencilla de seguir, su falta de correspondencia con las funciones bioquímicas puede generar confusión (Munita & Arias, 2016).

10.a. Clases de β -lactamasas según Ambler

Clase A: incluye β -lactamasas con una amplia variedad de actividades, desde enzimas de espectro reducido hasta otras capaces de hidrolizar casi todos los β -lactámicos, incluidos los carbapenémicos (Munita & Arias, 2016). Dentro de esta clase se encuentran diversas β -lactamasas clínicamente relevantes. Las penicilinasas clásicas, como TEM-1 y SHV-1, hidrolizan principalmente penicilinas y, en menor medida, cefalosporinas de primera generación. A partir de estas enzimas, por acumulación de mutaciones puntuales, surgieron variantes con un espectro ampliado de actividad, capaces de hidrolizar también algunas cefalosporinas de segunda generación. Estas se han denominado en algunos textos como β -lactamasas de espectro ampliado (BLEA), aunque este término no está universalmente aceptado. Ejemplos de BLEA incluyen TEM-2 y SHV-2. Posteriormente, el surgimiento de nuevas mutaciones dio lugar a las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), que pueden hidrolizar cefalosporinas de tercera

generación y monobactámicos. Estas enzimas incluyen CTX-M, TEM-3, SHV-5, entre otras (Munita & Arias, 2016; Paterson & Bonomo, 2005).

Las enzimas CTX-M, que han desplazado a muchas de las BLEE derivadas de TEM y SHV, se han convertido en las más prevalentes a nivel mundial, contribuyendo significativamente a la resistencia a cefalosporinas en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* (Munita & Arias, 2016). Estas se agrupan en cinco grupos principales: CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 y CTX-M-25, de acuerdo con las similitudes en sus secuencias de aminoácidos. Dentro de cada grupo existen múltiples variantes; por ejemplo, dentro del grupo 1, CTX-M-15 es la más prevalente y extendida a nivel global (Bonnet, 2004; Cantón et al., 2012).

Clase D: incluye las β -lactamasas tipo OXA, un grupo diverso de enzimas que presentan actividad frente a oxacilina y otras penicilinas. Algunas variantes, como OXA-48, pueden hidrolizar cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos, por lo que también se consideran BLEE y carbapenemasas, respectivamente (Munita & Arias, 2016).

Clase C: contiene las cefalosporinasas AmpC, enzimas que confieren resistencia a todas las penicilinas y cefalosporinas (incluidas cefamicinas), aunque su actividad frente a cefepime es variable y no hidrolizan de forma consistente el aztreonam. Estas enzimas no son inhibidas por ácido clavulánico ni tazobactam, pero sí por inhibidores como el ácido borónico. La enzima más relevante de esta clase es AmpC (CMY), una cefalosporinasa que puede hidrolizar cefalosporinas de tercera generación (Munita & Arias, 2016).

Clase B: corresponde a las metalo- β -lactamasas (MBL), un grupo de enzimas que requieren iones metálicos (como el zinc) para su actividad catalítica. Estas enzimas son capaces de hidrolizar prácticamente todos los β -lactámicos, incluidos los carbapenémicos, y no son inhibidas por los inhibidores clásicos como el ácido clavulánico o tazobactam. Ejemplos clínicamente importantes incluyen NDM, VIM y IMP (Queenan & Bush, 2007).

10. b. Clases de β -lactamasas según Bush-Jacoby

La clasificación funcional propuesta por Bush y Jacoby organiza las β -lactamasas en tres grandes grupos según sus características bioquímicas, particularmente la especificidad por el sustrato y su sensibilidad a inhibidores. El grupo 1 incluye a las cefalosporinasas, representadas principalmente por enzimas de clase C, como AmpC, que poseen alta actividad frente a cefalosporinas y son poco sensibles a los inhibidores clásicos como el ácido clavulánico. El grupo 2 abarca una gran variedad de enzimas con serina en su sitio activo, correspondientes a las clases A y D de Ambler, e incluye a las β -lactamasas de amplio espectro, aquellas resistentes a inhibidores, las BLEE y muchas carbapenemasas. Por último, el grupo 3 está conformado por las metalo- β -lactamasas (MBL), correspondientes a la clase B de Ambler, que requieren iones metálicos, como el zinc, para su actividad catalítica y son capaces de hidrolizar un amplio espectro de β -lactámicos, incluidos los carbapenémicos (Bush, 2013; Bush & Jacoby, 2010).

11. *Escherichia coli* y sus mecanismos de resistencia a cefalosporinas de tercera generación también llamadas oximino-cefalosporinas

Escherichia coli es un miembro de la microbiota del intestino grueso de los mamíferos. La posibilidad de adquirir elementos genéticos por transferencia horizontal dio lugar al surgimiento de cepas patógenas, que han sido categorizadas como intestinales o extraintestinales y que son responsables de diferentes cuadros clínicos (Kaper et al., 2004). Dentro de los patotipos diarreogénicos se incluyen: *E. coli* enteropatógena (EPEC), *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), *E. coli* de adherencia difusa (DAEC) y *E. coli* productora de toxina Shiga (STEC) (Kaper et al., 2004). Y dentro de los patotipos extraintestinales, las cepas uropatógenas (UPEC) son responsables de infecciones urinarias tanto en el hombre como en animales y se asocian a distintas enfermedades urogenitales, como cistitis, nefritis y prostatitis (Spurbeck & Mobley, 2013). Las mascotas también pueden ser reservorios de STEC y cepas de *E. coli* enteropatógenas (EPEC). Estudios recientes han informado su presencia entre *E. coli* aislado de animales silvestres (Alonso et al., 2016).

Además de la relevancia de este microorganismo como patógeno en salud animal y en salud humana, *E. coli* es considerada actualmente un indicador de RAM en los distintos planes de vigilancia mundiales. El monitoreo de la RAM a través del uso de indicadores microbianos es de primera línea para detectar el desarrollo de nuevas resistencias a nivel nacional, así como para el desarrollo e implementación de estrategias de tratamiento eficaces que sean empleadas a tiempo tanto en la clínica humana como en veterinaria (Tacconelli et al., 2018). A la necesidad de vigilar la RAM en animales, se le suma el hecho de que un 60% de las enfermedades infecciosas humanas conocidas son de origen animal, ya sean domésticos o silvestres, al igual que cerca del 75% de las enfermedades humanas emergentes, lo que refuerza la importancia de integrar la vigilancia de RAM bajo el enfoque de “Una Salud (OMSA, 2022).

12. RAM a oximino-cefalosporinas en animales y humanos a nivel mundial y nacional

En los animales se ha investigado la RAM en enterobacterias aisladas de diferentes muestras (Ho et al., 2013; Liu et al., 2016); y regionalmente se reportan β -lactamasas con actividad sobre oximino-cefalosporinas (BLEE: CTX-M-8, CTX-M-2 y enzima: AmpC de tipo CMY) en *E. coli* de pollos listos para el consumo importados de Brasil, Argentina y Chile (Dhanji et al., 2010). En nuestro país se ha detectado la presencia de SHV-2, CTX-M-8, CMY-2 y CTX-M-14 en clones potencialmente zoonóticos de *E. coli* aislados de terneros neonatos (Umpiérrez et al., 2017), y en aislamientos de *E. coli* de origen humano (García-Fulgueiras et al., 2017; Robino et al., 2014). Recientemente, en nuestro país se ha detectado la presencia de genes que codifican para BLEE: *bla*_{CTX-M-8}, *bla*_{CTX-M-2}, *bla*_{SHV-12}, *bla*_{CTX-M-14}, *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{SHV2a} y *bla*_{CTX-M-55} y para genes que codifican para AmpC de tipo *bla*_{CMY-2} en aislamientos de *E. coli* obtenidas de muestras fecales de animales de producción (bovinos, cerdos y aves) (Coppola et al., 2020). Sin embargo, en Uruguay no se contaba hasta el momento con

estudios sobre la resistencia a cefalosporinas de tercera generación ni sobre la circulación de BLEE en gatos. En este contexto, resulta relevante considerar antecedentes internacionales, como el estudio realizado por Carvalho et al. (2021) en Portugal, donde se evidenció que el 14% de los aislamientos de *E. coli* obtenidos de muestras de gatos fueron resistentes a ceftriaxona, y el 7,8% fueron productores de BLEE. En dicho estudio, se detectaron genes que codifican para BLEE como: *bla*_{CTX-M-1}, *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{CTX-M-55}, *bla*_{CTX-M-9} y *bla*_{CTX-27} y para genes que codifican para AmpC de tipo *bla*_{CMY-2}, lo que evidencia la potencial circulación de estos determinantes de resistencia también en animales de compañía.

13. Caracterización del problema

En este contexto, es fundamental tener en cuenta que el uso indiscriminado de antibióticos por parte del ser humano ha aumentado su presencia en poblaciones humanas, animales y en el medio ambiente, lo que genera una presión selectiva sobre las poblaciones microbianas. Esta situación ha favorecido la diseminación de genes de resistencia a determinados antibióticos entre distintos microorganismos, a través de elementos genéticos móviles como plásmidos e integrones, afectando tanto a microorganismos patógenos para humanos como para animales (Jiménez Mejía et al., 2017; Madigan et al., 2003).

Entre las actividades humanas que exacerban estos niveles de resistencia se encuentran el uso inadecuado a nivel clínico, como ser prescripciones incorrectas, automedicación y el incumplimiento de los tratamientos, tanto en medicina humana como veterinaria. Además, el empleo de antibióticos en agricultura y ganadería también contribuye a la proliferación de resistencia (Nadeem et al., 2020).

Los efluentes de hospitales, drenajes cloacales, plantas de tratamiento de agua, residuos de frigoríficos y acuicultura son considerados “hotspots” donde se favorece el intercambio genético debido a la alta densidad bacteriana y la presencia de fagos y plásmidos (Graham et al., 2011; Subirats et al., 2016). Estudios recientes indican que concentraciones sub-inhedoras de antibióticos, metales y otros compuestos tóxicos en estos ambientes pueden generar presión selectiva, aumentando la transferencia horizontal de genes mediante transformación y transducción (Nadeem et al., 2020).

Por estas razones, la RAM se considera un problema global de creciente impacto en la salud humana y animal, así como a nivel económico (OMS, 2014). Se estima que para el año 2050 la mortalidad atribuible a infecciones por microorganismos multidrogosresistentes podría alcanzar los 10 millones de personas anuales, con un costo económico global de hasta 100 trillones de dólares si no se implementan medidas urgentes (O’Neill, 2016).

En respuesta a esta problemática, en 2015 durante la Asamblea Mundial de la Salud, la OMS, la FAO y la OIE presentaron un Plan de acción mundial para combatir la RAM, con el compromiso de todos los países para desarrollar programas destinados a mejorar la conciencia y el conocimiento sobre la RAM; reforzar la vigilancia y la investigación; reducir la incidencia de infecciones; optimizar el uso de antimicrobianos; y asegurar una financiación sostenible (OMS, 2017b). Sin embargo, para que estas

estrategias sean efectivas, es fundamental contar con datos específicos y actualizados sobre la presencia y características de bacterias resistentes en diferentes ámbitos, incluyendo los animales de compañía, donde la información es aún limitada.

Ante esta necesidad, surge la siguiente pregunta: ¿Existe resistencia a oximinocefalosporinas en *E. coli* aisladas de gatos en nuestro país, y qué implicancias tiene esta resistencia para la salud pública?

HIPÓTESIS

Las muestras fecales de gatos atendidos en el Hospital de la Facultad de Veterinaria presentan *Escherichia coli* resistentes a oximino-cefalosporinas.

OBJETIVOS

1. Objetivo General:

Determinar la presencia de *Escherichia coli* resistentes a oximino-cefalosporinas aisladas de muestras fecales de gatos atendidos en el Hospital de la Facultad de Veterinaria.

2. Objetivos Específicos:

Estudio de susceptibilidad a antimicrobianos en los aislamientos de *E. coli* resistentes a cefalosporinas de 3ra generación.

Determinar la presencia de genes (*bla*_{CTX-M}, *bla*_{SHV}, *bla*_{PER}, *bla*_{CMY} entre otros) codificantes de β -lactamasas activas sobre cefalosporinas de 3ra generación en aislamientos de *E. coli*.

Realizar ensayos de conjugación de los aislamientos de *E. coli* resistentes a cefalosporinas de 3ra generación.

ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN

1. Actividades en Hospital de Facultad de Veterinaria

Entre los meses de julio y noviembre de 2023, se llevaron a cabo muestreos de materia fecal en gatos atendidos en el Hospital de la Facultad de Veterinaria. Dichos procedimientos fueron realizados con la aprobación de la Comisión de Ética en el Uso de Animales (CEUA) con formulario número 1709, la autorización del Director del Hospital, Dr. Alejandro Benech, y el consentimiento informado, debidamente firmado, por parte de los tutores responsables.

2. Actividades de laboratorio

Las muestras de hisopado rectal obtenidas de gatos fueron sometidas inicialmente a un preenriquecimiento en caldo nutritivo. Posteriormente, se sembraron en medios selectivos con el objetivo de aislar microorganismos resistentes a antimicrobianos. La identificación de los aislamientos resistentes se llevó a cabo mediante espectrometría de masas MALDI-TOF. Los perfiles de sensibilidad a antimicrobianos se determinaron utilizando el método de difusión en disco de Kirby-Bauer sobre agar Mueller-Hinton, siguiendo las directrices del CLSI (The Clinical & Laboratory Standards Institute) (2025). La detección de genes de resistencia se realizó mediante PCR, y la transferencia de plásmidos portadores de dichos genes se evaluó mediante ensayos de conjugación.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Obtención de datos y toma de muestras en gatos:

Previo a la toma de muestra se realizó un relevamiento de datos a cada tutor, consultando: sexo, edad, tipo de alimentación, estilo de vida, patologías y tratamiento antibiótico.

Se realizó un muestreo por conveniencia de un total de 50 gatos. Las muestras se obtuvieron mediante hisopado rectal utilizando hisopos estériles, a partir de animales atendidos en el hospital de la Facultad de Veterinaria. Posteriormente, las muestras fueron transportadas a 4 °C al laboratorio de la Unidad Académica de Salud Pública y procesadas en un plazo inferior a 24 horas.

2. Obtención de aislamientos resistentes a antibióticos

Las muestras de materia fecal obtenidas de los gatos fueron sometidas a un preenriquecimiento en caldo Luria-Bertani (Oxoid Ltd., Basingstoke, Reino Unido) e incubadas a 37 °C durante 24 horas. Se consideraron viables únicamente aquellas muestras que presentaron turbidez en el caldo, las cuales fueron incluidas en los análisis posteriores.

Los caldos preenriquecidos que evidenciaron turbidez fueron sembrados en medio selectivo agar MacConkey Lactosa (Oxoid Ltd., Basingstoke, Reino Unido), suplementado con ceftriaxona (CRO) a una concentración de 1 mg/L (Libra, Montevideo, Uruguay), según el protocolo de Terveer et al. (2017), e incubados a 37 °C durante 24 horas.

De cada muestra se seleccionaron las colonias con morfología compatible con *Escherichia coli* que crecieron en presencia de ceftriaxona, las cuales fueron posteriormente re-aisladas para su purificación (Figura 12 Anexo). En cada muestra podían obtenerse uno o más aislamientos con perfil de resistencia, o bien no observarse crecimiento, lo que indicaba la ausencia de bacterias resistentes a ceftriaxona.

3. Identificación de los aislamientos y generación de bancos maestros

La identificación de todos los aislamientos resistentes se realizó mediante el sistema Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization - Time of Flight (MALDI-TOF) (Bruker, Massachusetts, EE. UU) utilizando el software Maldi Biotyper 3.1 (Seng et al., 2009). Los análisis posteriores se realizaron en el Laboratorio de Resistencia Antibiótica (LRA) del Instituto de Higiene (UdelaR) trabajando exclusivamente con los aislamientos confirmados como *Escherichia coli*.

Los cultivos puros fueron conservados a -80 °C en caldo TSB (Tryptic Soy Broth) suplementado con glicerol estéril al 15 %, conformando así el banco maestro de aislamientos.

4. Estudios de susceptibilidad antibiótica

La susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de *Escherichia coli* obtenidos de muestras fecales de gatos fue evaluada mediante el método de difusión en disco (Kirby-Bauer), utilizando agar Mueller-Hinton (Oxoid Ltd., Basingstoke, Reino Unido), según las directrices del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2025).

Las colonias bacterianas se ajustaron a una turbidez equivalente al tubo 0,5 de la escala de McFarland y se sembraron uniformemente sobre la superficie de las placas de agar Mueller-Hinton. Luego, se colocaron los discos de antibióticos sobre el medio sembrado y se incubaron las placas a 37 °C durante 24 horas.

Los antimicrobianos evaluados fueron: amoxicilina-ácido clavulánico (AMC), cefoxitina (FOX), ceftriaxona (CRO), ceftazidima (CAZ), cefepime (FEP), gentamicina (CN), amikacina (AK), estreptomina (S), ciprofloxacina (CIP), enrofloxacina (ENR), ácido nalidíxico (NA), trimetoprim-sulfametoxazol (SXT), fosfomicina trometamol (FOT), tetraciclina (TE) e imipenem (IMI).

En los aislamientos que presentaron resistencia a oximiino-cefalosporinas, se investigó la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y/o cefalosporinas tipo AmpC mediante pruebas de sinergia (Vila & Marco, 2010).

Para la detección fenotípica de BLEE, se utilizó el test de sinergia con discos de CAZ, CRO y AMC, dispuestos a una distancia de 1,5 cm de borde a borde sobre placas previamente sembradas con un inóculo estandarizado en agar Mueller-Hinton. Se consideró un resultado positivo cuando se observó un aumento del halo de inhibición de los antibióticos β -lactámicos en dirección al disco con inhibidor de β -lactamasas (Figura 13 Anexo) (Vila & Marco, 2010).

Para la detección fenotípica de β -lactamasas tipo AmpC, se evaluaron aquellos aislamientos que presentaron resistencia a FOX en el antibiograma (Figura 14 Anexo) (Martínez Rojas, 2009).

Los resultados clasificados como resistencia intermedia y resistencia plena se agruparon en una única categoría de "no susceptibles".

5. Extracción de ADN

Se partió de un cultivo puro de las cepas en estudio, obtenido mediante aislamiento por estría en placas de agar MacConkey Lactosa (Oxoid Ltd., Basingstoke, Reino Unido) suplementadas con ceftriaxona a una concentración de 1 mg/L (Libra, Montevideo, Uruguay).

La extracción de ADN se realizó mediante lisis bacteriana por shock térmico. Para ello, tres colonias aisladas fueron suspendidas en 200 μ L de buffer TE-Triton 1 \times (EDTA 0,1 M, Tris-HCl 1 M, Triton X-100 y agua destilada). Las suspensiones fueron sometidas a un tratamiento térmico en termobloque a 100 °C durante 10 minutos, seguidas de una congelación a -20 °C durante 5 minutos y una posterior centrifugación a 13.000 rpm durante 10 minutos.

El sobrenadante obtenido, libre de restos celulares (se descartó el pellet), fue transferido a un nuevo tubo Eppendorf estéril y utilizado como molde para las reacciones de PCR.

6. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

En los aislamientos que resultaron positivos en el test de sinergia para BLEE, se realizó la detección de genes codificantes de β -lactamasas correspondientes a los principales grupos CTX-M, así como de los genes *bla*_{SHV}, *bla*_{PER} y *bla*_{TEM} (Tabla 6 Anexo) (García-Fulgueiras et al., 2017).

En los aislamientos positivos para el test de sinergia de cefalosporinas tipo AmpC, se investigó la presencia de los genes *bla*_{CMY}, *bla*_{MOX}, *bla*_{DHA}, *bla*_{ACC}, *bla*_{EBC} y *bla*_{FOX} (Tabla 6 Anexo) (García-Fulgueiras et al., 2017).

Asimismo, en las bacterias que presentaron resistencia a quinolonas (ENR y CIP), se realizó la búsqueda de genes de resistencia transferible a quinolonas (*qnrA*, *B*, *C*, *D*, *E*, *S*, *Vc*) (Tabla 6 Anexo) (García-Fulgueiras et al., 2017).

La mezcla de reacción para PCR se preparó con un volumen final de 25 μL , incluyendo tanto los reactivos como el ADN molde de cada aislamiento (Serrato Díaz et al., 2014).

7. Electroforesis

Los productos de amplificación obtenidos por PCR fueron visualizados mediante electroforesis en gel de agarosa. Se cargaron 20 μL de cada producto, junto con 4 μL de buffer de carga. En cada corrida se incluyeron controles positivos, negativos y de mezcla, así como un marcador de peso molecular comercial (NZYDNA Ladder V, 100–1000 bp) para estimar el tamaño de los fragmentos amplificados.

La electroforesis se realizó a un voltaje constante de 100 V. Finalizada la corrida, los geles fueron teñidos con bromuro de etidio (0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) durante 10 minutos. La visualización de las bandas se llevó a cabo mediante el transiluminador de UV (Figura 15 Anexo).

8. Ensayos de conjugación

Se realizaron ensayos de conjugación utilizando como cepas donantes aquellos aislamientos portadores de genes de resistencia a ceftriaxona (CRO) con potencial transferencia horizontal, y como cepa receptora *Escherichia coli* J53-2.

A partir de cultivos monomicrobianos, se incubó por separado una colonia de la cepa donante y otra de la receptora en 2 mL de caldo Luria-Bertani, durante 2 horas a 37 °C con agitación constante (200 rpm). Finalizada esta etapa, se mezclaron 200 μL del cultivo de la cepa donante con 2000 μL del cultivo de la cepa receptora, y se incubaron conjuntamente a 37 °C durante toda la noche sin agitación.

Posteriormente, se sembró un volumen de 10 μl , 100 μL y el centrifugado de la mezcla en placas de agar MacConkey Lactosa suplementado con rifampicina (150 mg/L; Sigma–Aldrich, Shanghai, China) y ceftriaxona (1 mg/L). Se consideraron transconjugantes aquellas colonias capaces de crecer en presencia de ambos antibióticos.

En paralelo, se realizaron controles de viabilidad mediante la siembra de las cepas donante y receptora por separado en agar MacConkey Lactosa, sin antibióticos y con la adición individual de rifampicina y/o ceftriaxona.

9. Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron procesados y analizados mediante el software R, versión 4.2.2 (R Core Team, 2022). Se realizaron análisis descriptivos para resumir las variables de interés, utilizando medidas de frecuencia y proporciones, presentadas mediante tablas y gráficos con el objetivo de identificar patrones, tendencias y comparaciones entre grupos.

Para evaluar la asociación entre variables categóricas, tales como sexo, tipo de alimentación, estilo de vida, tratamiento antibiótico previo y presencia de resistencia a antimicrobianos, se aplicó el test de chi cuadrado (χ^2). Previamente se verificaron los

supuestos de independencia entre los grupos comparados y de frecuencias esperadas mínimas (≥ 5). En los casos en que no se cumplió este último criterio, se utilizó el test exacto de Fisher como alternativa robusta.

Las variables de susceptibilidad antimicrobiana se clasificaron en dos categorías: “susceptibles” y “no susceptibles”, agrupando en esta última tanto los resultados de resistencia intermedia como los de resistencia plena, según las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2025). Todos los análisis se realizaron con un nivel de significancia estadística de $p < 0,05$.

10. Esquema de Materiales y Métodos

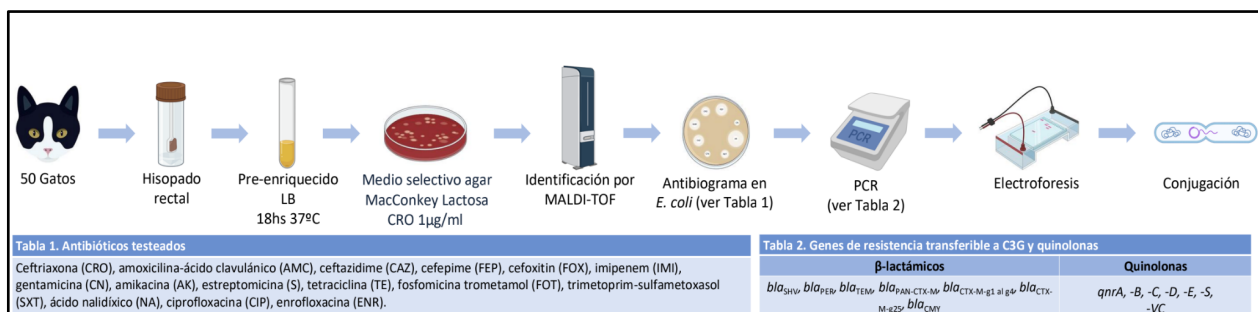


Figura 3. Fenocchi, C., López, L., Hernández, C., Vignoli, R., Garcia-Fulgueiras, V., & Cópola, N. (2024). Resistencia a cefalosporinas de tercera generación en *Escherichia coli* aisladas de gatos [Póster]. XV CONGRESO NACIONAL DE MICROBIOLOGÍA, Montevideo, Uruguay.

(Sociedad Uruguaya de Microbiología, 2024)

RESULTADOS

1. Resultados en base a los gatos

Descripción de la población de gatos incluida en el estudio

Se trabajó con un total de 50 gatos, de los cuales 26 fueron machos (52%) y 24 hembras (48%) (Figura 4). La distribución por rangos etarios se puede observar en la Figura 5, y fue la siguiente: 20 gatos tenían ≤ 5 años (40%), 16 tenían entre 6 y 10 años (32%), 11 se encontraban entre los 11 y 15 años (22%), y 3 eran mayores o iguales a 16 años (6%).

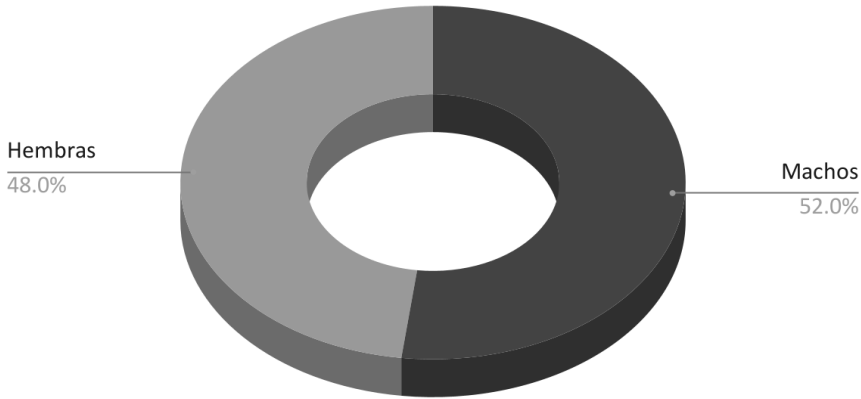


Figura 4. Proporción machos y hembras.

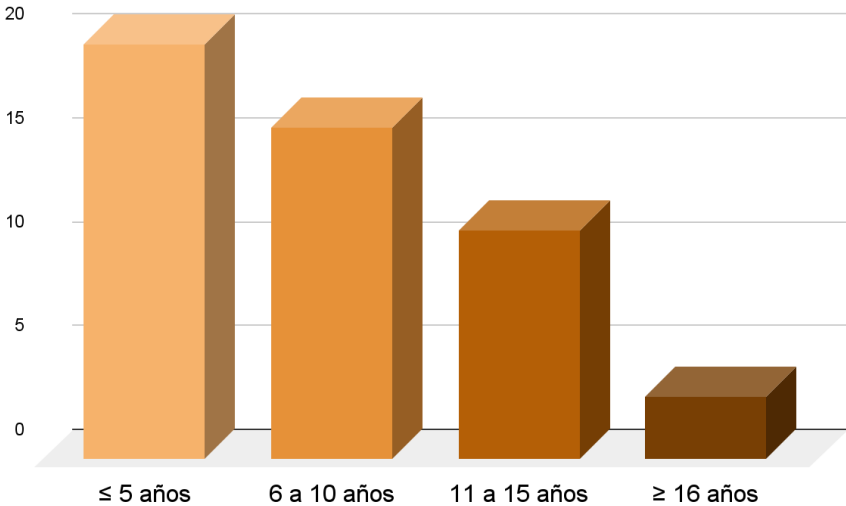


Figura 5. Distribución etárea.

En relación con la alimentación, el 68% de los gatos (34) recibía ración balanceada, el 4% (2) consumía exclusivamente alimento casero, y el 28% restante (14) presentaba una dieta mixta. (Figura 6).

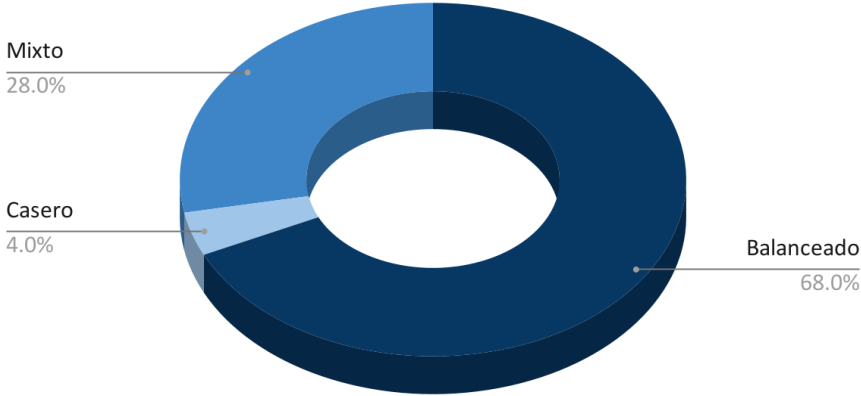


Figura 6. Tipo de alimentación.

Respecto al estilo de vida, como se observa en la Figura 7, 10 gatos no tenían acceso al exterior (20%), 3 accedían a un patio cerrado (6%), y 37 contaban con acceso libre al exterior (74%).

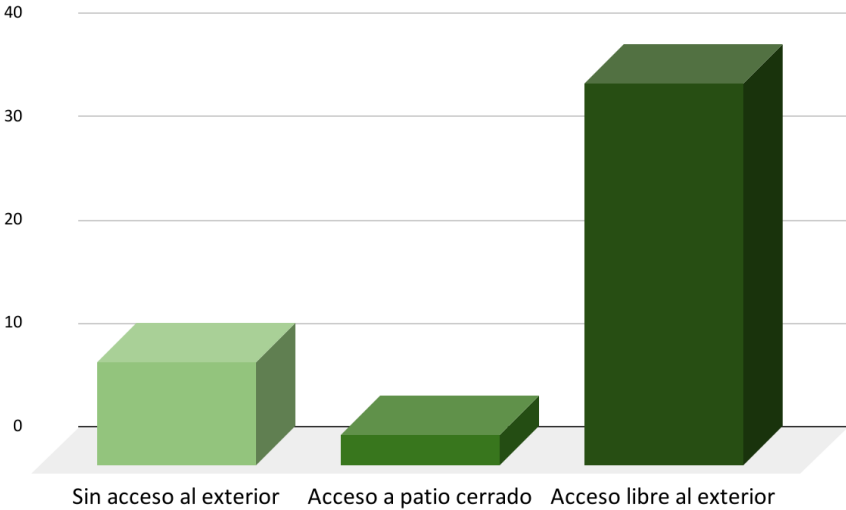


Figura 7. Estilo de vida.

En cuanto al motivo de consulta, las patologías registradas se distribuyen acorde a como se muestra en la Figura 8: 15 casos corresponden a patologías tumorales (30%), 9 a patologías del tracto digestivo (18%), 6 a patologías traumáticas (12%), otras 6 a patologías dermatológicas (12%), 4 a patologías del tracto urinario (8%), 3 a patologías parasitarias (6%), 2 a patologías infecciosas (4%), otras 2 a patologías neurológicas (4%), 1 a patología respiratoria (2%), 1 a patología reproductiva (2%) y en 1 caso no se contaba con un motivo específico de consulta.

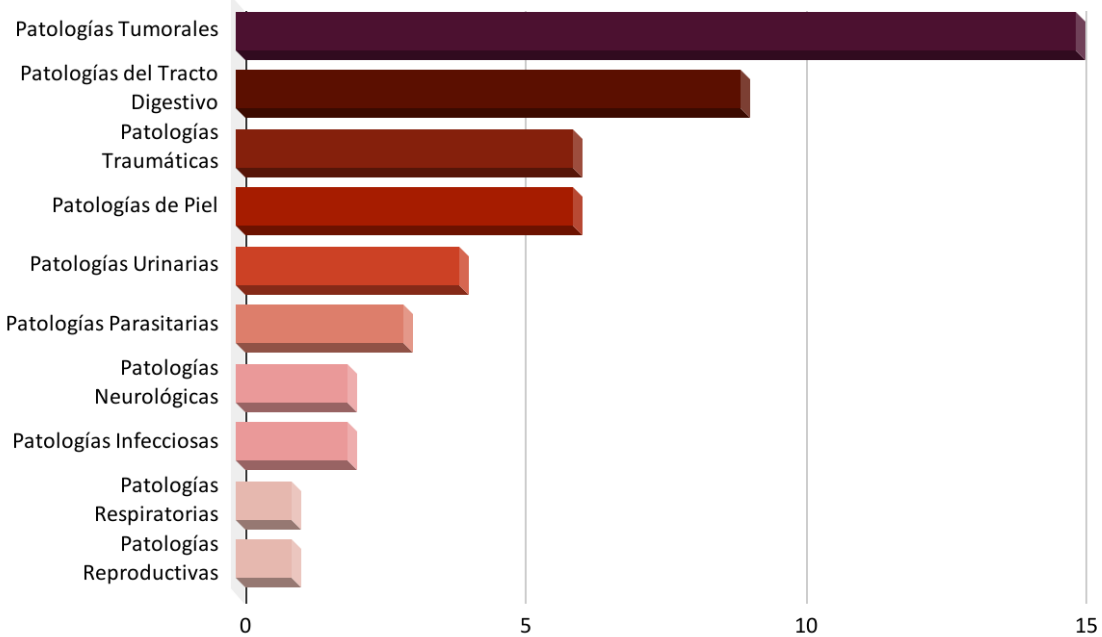


Figura 8. Distribución de patologías.

Respecto al tratamiento antibiótico, 38 gatos recibieron algún tipo de antibiótico (76%), 10 no fueron tratados con antimicrobianos (20%), y en 2 casos no se pudo confirmar esta información (4%) (Figura 9).

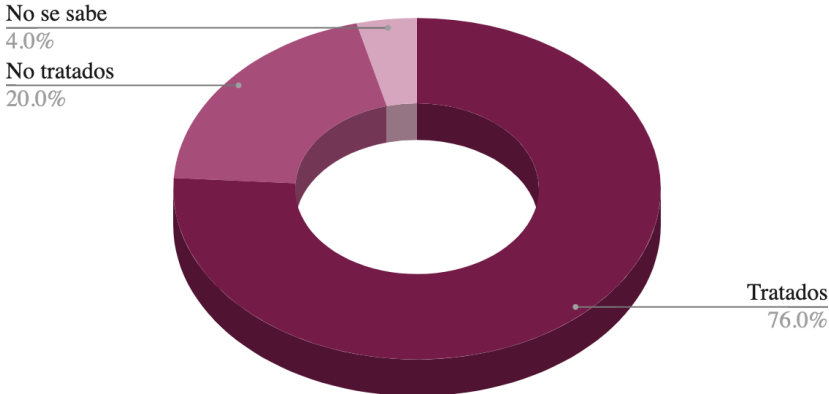


Figura 9. Tratados vs no tratados con antibióticos.

2. Resultados en base a las bacterias

Descripción del crecimiento bacteriano obtenido

De un total de 50 muestras fecales, correspondientes a 50 gatos diferentes, sembradas en agar MacConkey Lactosa suplementado con ceftriaxona (CRO) a una concentración de 1 mg/L, 15 presentaron crecimiento bacteriano, lo que representa un 30% del total (Figura 10). Como control de viabilidad de la muestra, todas fueron sembradas en agar MacConkey Lactosa sin la adición del antibiótico, observándose crecimiento bacteriano en la totalidad de las placas.

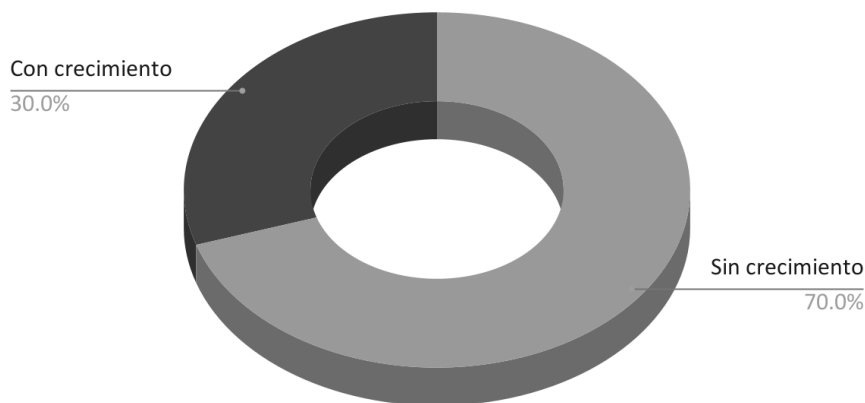


Figura 10. Crecimiento bacteriano en agar MacConkey Lactosa suplementado con CRO a una concentración de 1 mg/L.

Del total de los 15 gatos que presentaron crecimiento bacteriano en el medio suplementado con CRO, se seleccionó un aislamiento compatible morfológicamente con *Escherichia coli* por cada muestra, totalizando 15 aislamientos. La identidad de todos ellos fue confirmada como *E. coli* mediante espectrometría de masas MALDI-TOF, y estas cepas fueron las utilizadas en los análisis posteriores.

Análisis de asociación entre características clínicas y crecimiento de *E. coli* en medio con CRO

Se evaluó la posible asociación entre distintas variables clínicas, etológicas y ambientales con la presencia de crecimiento bacteriano compatible con *E. coli* en medio MacConkey suplementado con ceftriaxona (CRO 1 mg/L), a partir de 50 muestras fecales de gatos.

La variable dependiente fue la presencia de crecimiento en CRO, observada en 15 individuos (30%), mientras que los restantes 35 (70%) no presentaron crecimiento en dicho medio. A continuación, se describen los resultados obtenidos para cada variable independiente analizada.

1. Sexo del animal

De los 26 machos incluidos, 9 (34.6%) presentaron crecimiento en CRO, mientras que entre las 24 hembras, 6 (25%) fueron positivas. *Test exacto de Fisher: p = 0.77*
No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el sexo y la presencia de crecimiento bacteriano.

2. Tratamiento antibiótico previo

Entre los 38 gatos que habían recibido tratamiento antibiótico, 14 (36.8%) presentaron crecimiento en CRO, frente a sólo 1 (10%) de los 10 que no recibieron antimicrobianos. *Test exacto de Fisher: p = 0.035*

Se observó una asociación significativa entre el uso previo de antibióticos y el crecimiento en CRO, sugiriendo que la exposición a antimicrobianos podría favorecer la selección de cepas resistentes.

3. Estilo de vida

Se agruparon los individuos en dos categorías: con acceso libre al exterior (n=43) y sin acceso (interior o patio cerrado; n=7). Entre los primeros, 13 (30.2%) fueron positivos, mientras que entre los segundos lo fueron 2 (28.6%). *Test exacto de Fisher: p = 1.0.*

No se encontró asociación significativa entre el estilo de vida y la presencia de crecimiento en CRO.

4. Edad (agrupada por rangos)

Se observó un aumento en la proporción de positivos con la edad. Entre los gatos de 11 a 15 años, 5 de 11 (45.5%) fueron positivos, y entre los ≥ 16 años, 3 de 3 (100%) mostraron crecimiento. *Test exacto de Fisher: p = 0.02*

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la edad y el crecimiento en CRO. Los gatos de mayor edad mostraron mayor proporción de aislamientos positivos.

5. Tipo de alimentación

Agrupando por tipo de dieta, 8 de los 25 gatos alimentados con ración seca (32%) fueron positivos, al igual que 6 de 19 con dieta mixta o casera (31.6%). *Test exacto de Fisher: p = 0.81.*

No se halló asociación estadísticamente significativa entre el tipo de alimentación y el crecimiento en CRO.

6. Tipo de patología / motivo de consulta

Dada la diversidad de diagnósticos, previo al análisis, las patologías se agruparon en tres categorías:

- Tumores / carcinoma de células escamosas (CCE)
- Patologías urinarias / digestivas
- Piel, trauma u otras

Las frecuencias de crecimiento en CRO fueron similares entre grupos. *Test exacto de Fisher*: $p > 0.05$.

No se encontró asociación significativa, aunque las patologías tumorales estuvieron presentes en ambos grupos (con y sin crecimiento).

Resumiendo, se identificaron dos variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa con la presencia de crecimiento bacteriano en medio MacConkey suplementado con ceftriaxona, compatible con *Escherichia coli*: el antecedente de tratamiento antibiótico y la edad avanzada de los gatos. Por otro lado, no se hallaron asociaciones significativas entre la presencia de crecimiento bacteriano y el sexo, el tipo de alimentación, el estilo de vida ni el motivo de consulta ver Tabla 2.

Tabla 2. Resumen de asociaciones

Variable	Categoría	% CRO (+)	p-valor	Asociación
Sexo	Macho	34.6%	0.77	No
	Hembra	25.0%		
Edad	≤5 años	15.0%	0.02	Sí
	6–10 años	25.0%		
	11–15 años	45.5%		
	≥16 años	100%		
Alimentación	Ración seca	32.0%	0.81	No
	Mixta / casera	31.6%		
	No determinado	16.7%		
Estilo de vida	Libre acceso exterior	30.2%	1.00	No
	Interior/patio	28.6%		
Antibióticos previos	Sí	36.8%	0.035	Sí
	Interior/patio	28.6%		
Tipo de patología	Tumores / CCE	30.0%	>0.05	No
	Urinarias / digestivas	30.8%		
	Piel / trauma / otros	29.4%		

Estudio de susceptibilidad antibiótica

A las bacterias que fueron resistentes a CRO, se les realizó el estudio de susceptibilidad antibiótica, cuyos resultados se presentan en la Figura 11. Donde 7/15 (47%) fueron resistentes a AMC, 4/15 (27%) fueron resistentes a FOX, 5/15 (33%) fueron resistentes a CAZ, 11/15 (73%) fueron resistentes a FEP, 3/15 (20%) fueron resistentes a CN, 5/15 (33%) fueron resistentes a AK, 12/15 (80%) fueron resistentes a S, 9/15 (60%) fueron resistentes a CIP, 8/15 (53%) fueron resistentes a NA, 3/15 (20%) fueron resistentes a SXT, 1/15 (7%) fueron resistentes a FOT, 7/15 (47%) fueron resistentes a TE, y ninguna presentó resistencia a IMI.

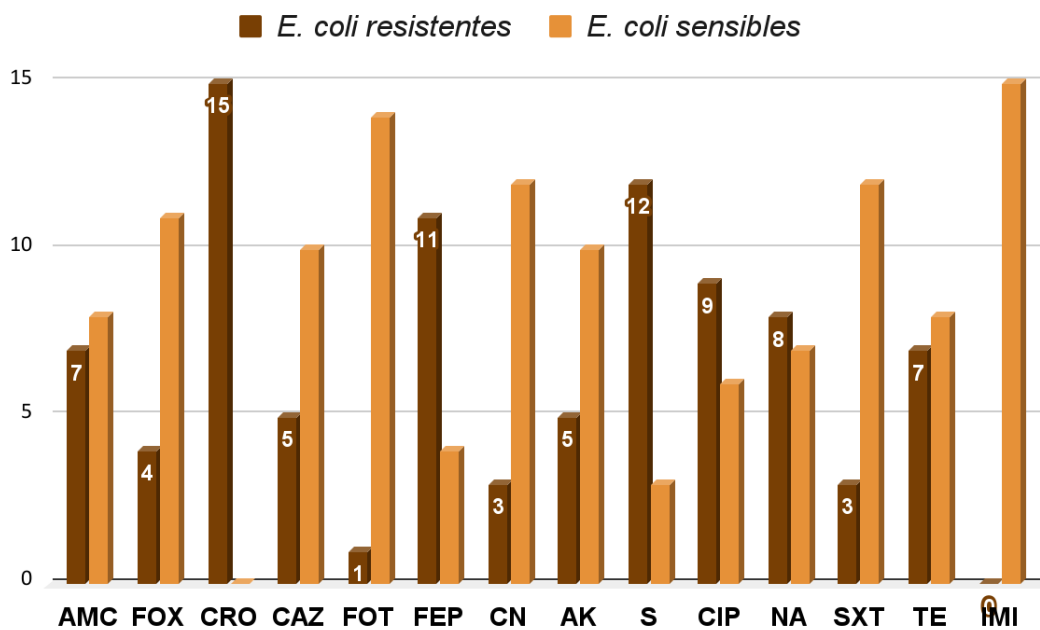


Figura 11. Susceptibilidad antibiótica.

Nomenclatura: amoxicilina–ácido clavulánico (AMC), cefoxitina (FOX), ceftriaxona (CRO), ceftazidima (CAZ), cefepime (FEP), gentamicina (CN), amikacina (AK), estreptomycin (S), ciprofloxacina (CIP), enrofloxacin (ENR), ácido nalidíxico (NA), trimetoprim-sulfametoxazol (SXT), fosfomicina trometamol (FOT), tetraciclina (TE) e imipenem (IMI). Resistentes (halo intermedio más resistentes).

Se evaluó la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* y diferentes antibióticos mediante un test de Chi-cuadrado de Pearson. La hipótesis nula planteaba que la resistencia era independiente del tipo de antibiótico.

El análisis mostró un valor estadístico $X^2 = 61.765$ con 13 grados de libertad y un valor $p = 2.535 \times 10^{-8}$, lo que indica una asociación estadísticamente significativa entre la resistencia y el antibiótico ($p < 0.001$). Por lo tanto, la proporción de aislamientos resistentes varió significativamente según el antibiótico evaluado.

Por otro lado, se realizaron pruebas de chi-cuadrado individuales para evaluar si la proporción de aislamientos resistentes y sensibles varía significativamente para cada antibiótico. Los resultados se resumen en la siguiente Tabla:

Tabla 3. Significancia estadística de la distribución de resistencia por antibiótico (pruebas de chi-cuadrado)

Antibiótico	χ^2	gl	p-valor	Significativo (p < 0.05)
AMC	0.067	1	0.7963	No
CRO	15	1	0.0001	Sí
CAZ	1.667	1	0.1967	No
FEP	3.267	1	0.0707	No (cercano)
FOX	3.267	1	0.0707	No (cercano)
CN	5.4	1	0.0201	Sí
AK	1.667	1	0.1967	No
TE	0.067	1	0.7963	No
S	5.4	1	0.0201	Sí
CIP	0.6	1	0.4386	No
NA	0.067	1	0.7963	No
SXT	5.4	1	0.0201	Sí
FOT	11.267	1	0.0008	Sí

Nomenclatura: amoxicilina-ácido clavulánico (AMC), cefoxitina (FOX), ceftriaxona (CRO), ceftazidima (CAZ), cefepime (FEP), gentamicina (CN), amikacina (AK), estreptomina (S), ciprofloxacina (CIP), enrofloxacina (ENR), ácido nalidíxico (NA), trimetoprim-sulfametoxazol (SXT), fosfomicina trometamol (FOT), tetraciclina (TE) e imipenem (IMI). Resistentes (halo intermedio más resistentes).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de aislamientos resistentes para los antibióticos CRO, CN, S, SXT y FOT (p < 0.05). Para los antibióticos AMC, NA, TE, CIP, entre otros, no se detectaron diferencias significativas, lo que indica que la proporción de aislamientos resistentes y sensibles se encuentra equilibrada.

Perfiles de resistencia de los aislamientos estudiados

Como se muestra en la Tabla 4, se observaron perfiles de resistencia variables entre los aislamientos analizados. En 10/15 aislamientos (67%) se evidenció un perfil de multirresistencia (MDR), definida como resistencia simultánea a tres o más clases o familias de antibióticos.

Por ejemplo, el aislamiento G2.CRO presentó resistencia a los antibióticos AMC, CRO y CAZ (betalactámicos), CN y S (aminoglucósidos), CIP y NA (quinolonas), y SXT (sulfonamida). En tanto, el aislamiento G6.CRO fue resistente a AMC, CRO y FEP (betalactámicos), CN y S (aminoglucósidos), NA (quinolona), FOT (fosfónico) y TE (tetraciclina). El aislamiento G8.CRO presentó resistencia a AMC, CRO y FEP (betalactámicos), S (aminoglucósido), CIP (quinolona) y TE (tetraciclina). Entre otros, el aislamiento G31.CRO mostró resistencia a AMC, FOX, CRO y CAZ (betalactámicos), AK y S (aminoglucósidos), CIP y NA (quinolonas), y TE (tetraciclina).

Tabla 4. Perfiles de resistencia bacteriana señalada mediante las celdas coloreadas.

Nº Gato	Nº Bacteria	AMC	FOX	CRO	CAZ	FEP	CN	AK	S	CIP	NA	SXT	FOT	TE	IMI	MDR
2	G2.CRO	■		■	■		■		■	■	■	■				SI
6	G6.CRO	■		■		■	■		■		■		■	■		SI
7	G7.CRO			■		■			■	■	■	■		■		SI
8	G8.CRO	■		■		■			■	■				■		SI
14	G14.CRO			■		■	■		■	■	■					SI
18	G18.CRO			■		■		■	■	■	■			■		SI
26	G26.CRO			■		■		■	■							NO
28	G28.CRO	■	■	■	■				■					■		SI
31	G31.CRO	■	■	■	■			■	■	■	■			■		SI
36	G36.CRO			■		■		■	■					■		SI
37	G37.CRO			■		■			■	■	■					NO
38	G38.CRO			■	■	■		■	■	■	■	■				SI
42	G42.CRO			■	■	■				■	■					NO
44	G44.CRO	■	■	■												NO
49	G49.CRO	■	■	■					■							NO

Nomenclatura: amoxicilina-ácido clavulánico (AMC), cefoxitina (FOX), ceftriaxona (CRO), ceftazidima (CAZ), cefepime (FEP), gentamicina (CN), amikacina (AK), estreptomycin (S), ciprofloxacina (CIP),

enrofloxacina (ENR), ácido nalidíxico (NA), trimetoprim-sulfametoxazol (SXT), fosfomicina trometamol (FOT), tetraciclina (TE) e imipenem (IMI). Multidrogo resistente (MDR). Resistentes (halo intermedio más resistentes).

3. Resultados en base a los genes

Identificación de genes de resistencia

En la Tabla 5 se plantean los resultados del estudio de los genes de resistencia transferible en *E. coli*, identificados mediante PCR, se detectó la presencia de BLEE en 11 de los 15 aislamientos (73%), caracterizándose los genes *bla*_{CTX-M-g1} (5), *bla*_{CTX-M-g2} (3); *bla*_{CTX-M-g8} (3). Por otro lado, en 4 de los 15 aislamientos (27%) se evidenció la presencia del gen *bla*_{CMY} correspondiente a cefalosporinas tipo AmpC. Además, se detectaron genes de resistencia a quinolonas mediada por plásmidos (PMQR) en 4 de los 15 aislamientos (27%), con la presencia de los genes *qnrA* (3), *qnrB* (1), *qnrS* (1).

En esta tabla se presentan también los diferentes genotipos asociados a cada bacteria. Se observó que 4 de los 15 aislamientos (27%) presentaron un genotipo combinado, caracterizado por la presencia simultánea de genes de resistencia a antibióticos β-lactámicos y genes de resistencia a quinolonas. Estos aislamientos fueron: G2.CRO (*bla*_{CTX-M-g1}/*qnrB*), G6.CRO (*bla*_{CTX-M-g2}/*qnrA/qnrS*), G7.CRO (*bla*_{CTX-M-g1}/*qnrA*) y G18.CRO (*bla*_{CTX-M-g2}/*qnrA*).

Genes de resistencia transferibles encontrados en el estudio

Para determinar si los genes de resistencia detectados se encontraban localizados en plásmidos conjugativos en los aislamientos resistentes a CRO, se realizaron ensayos de conjugación, empleando como cepa receptora *E. coli* J53-2, resistente a rifampicina. Como se muestra en la Tabla 5, 10 de los 15 aislamientos lograron transferir exitosamente al menos uno de los genes de resistencia, lo que representa un 67% de éxito en la conjugación. Las enzimas codificadas por los genes transferidos incluyeron: *bla*_{CTX-M-g1} (5), *bla*_{CTX-M-g8} (2), *bla*_{CMY} (3).

Tabla 5. Genes, genotipos y transconjugantes

BACTERIAS	GENES			GENOTIPOS	TC
	<i>bla</i> CTX-M	<i>bla</i> CMY	<i>qnr</i>		
G2.CRO	<i>bla</i> CTX-M-g1		<i>qnr</i> B	<i>bla</i>CTX-M-g1 / <i>qnr</i>B	SI
G6.CRO	<i>bla</i> CTX-M-g2		<i>qnr</i> A / <i>qnr</i> S	<i>bla</i>CTX-M-g2 / <i>qnr</i>A / <i>qnr</i>S	NO
G7.CRO	<i>bla</i> CTX-M-g1		<i>qnr</i> A	<i>bla</i>CTX-M-g1 / <i>qnr</i>A	SI
G8.CRO	<i>bla</i> CTX-M-g8			<i>bla</i>CTX-M-g8	SI
G14.CRO	<i>bla</i> CTX-M-g2			<i>bla</i>CTX-M-g2	NO
G18.CRO	<i>bla</i> CTX-M-g2		<i>qnr</i> A	<i>bla</i>CTX-M-g2 / <i>qnr</i>A	NO
G26.CRO	<i>bla</i> CTX-M-g8			<i>bla</i>CTX-M-g8	SI
G28.CRO		<i>bla</i> CMY		<i>bla</i>CMY	SI
G31.CRO		<i>bla</i> CMY		<i>bla</i>CMY	NO
G36.CRO	<i>bla</i> CTX-M-g8			<i>bla</i>CTX-M-g8	NO
G37.CRO	<i>bla</i> CTX-M-g1			<i>bla</i>CTX-M-g1	SI
G38.CRO	<i>bla</i> CTX-M-g1			<i>bla</i>CTX-M-g1	SI
G42.CRO	<i>bla</i> CTX-M-g1			<i>bla</i>CTX-M-g1	SI
G44.CRO		<i>bla</i> CMY		<i>bla</i>CMY	SI
G49.CRO		<i>bla</i> CMY		<i>bla</i>CMY	Si

Nomenclatura: transconjugantes (TC).

DISCUSIÓN

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) representa uno de los desafíos más relevantes en salud pública a nivel mundial. Este fenómeno ha sido atribuido, en gran medida, al uso excesivo e inadecuado de antibióticos tanto en medicina humana como veterinaria.

En este contexto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación como antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana (OMS, 2017a). La resistencia a estos compuestos por parte de bacterias Gram negativas, como *E. coli* productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y/o cefalosporinasas tipo AmpC, constituye un problema en aumento. Estas cepas han sido reportadas no solo en humanos, sino también en alimentos, animales de compañía, animales de producción e incluso en fauna silvestre, lo que reafirma la necesidad de abordar esta problemática desde un enfoque integral bajo el concepto de “Una Salud” (Alonso et al., 2017).

En esta sección se discutirán los principales hallazgos del presente estudio en relación con el contexto actual de la emergencia de RAM, tanto a nivel nacional como internacional, haciendo foco en la detección de resistencia en *E. coli* aisladas de gatos y su potencial implicancia para la salud humana y animal.

1. Discusión en base a los gatos

El presente estudio exploró la posible asociación entre diversas variables clínicas, demográficas, etológicas y ambientales y la presencia de *E. coli* resistente a ceftriaxona (CRO 1 mg/L) en muestras fecales de gatos. Se identificó que el 30% de los gatos analizados portaban cepas bacterianas capaces de crecer en medio selectivo con ceftriaxona, lo que representa una proporción considerable de resistencia en esta población.

La muestra, obtenida por conveniencia, incluyó un total de 50 gatos, con una distribución equilibrada por sexo (52% machos, 48% hembras). De los 15 aislamientos resistentes obtenidos, el 60% correspondió a machos y el 40% a hembras. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la colonización por cepas resistentes entre ambos sexos, lo que sugiere que el sexo no constituye un factor determinante para el porte de *E. coli* resistente en gatos.

En cuanto a la variable edad, se observó que el 40% de los animales tenía ≤ 5 años, el 32% entre 6 y 10 años, el 22% entre 11 y 15 años, y un 6% ≥ 16 años. Dentro del grupo con aislamientos resistentes, la distribución etaria fue más homogénea, con 33% de aislamientos en gatos jóvenes (≤ 5 años), 20% en el grupo de 6 a 10 años, 33% entre 11 y 15 años, y 13% en mayores de 16 años. Al analizar la proporción de resistencia según la edad, se evidenció una tendencia creciente, alcanzando un 100% de positividad en los gatos de mayor edad. Este patrón podría explicarse por la acumulación de factores predisponentes a lo largo del tiempo, como el uso repetido de antimicrobianos, hospitalizaciones previas y enfermedades crónicas, que favorecen la alteración de la microbiota intestinal y la colonización por bacterias

resistentes. Estudios previos coinciden en que los animales geriátricos presentan mayor susceptibilidad a la colonización por cepas multirresistentes debido a cambios inmunológicos y mayor exposición a tratamientos farmacológicos (Yang et al., 2023).

Respecto al tipo de alimentación, se observó que el 68% de los gatos consumía ración comercial balanceada, el 4% alimento casero exclusivo y el 28% una dieta mixta. Entre los individuos con *E. coli* resistente, el 67% recibía ración comercial y el 33% una dieta combinada, sin detectarse casos de resistencia en los alimentados exclusivamente con dieta casera. Aunque no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas, sería pertinente profundizar esta línea en investigaciones futuras, considerando el posible rol de la cadena alimentaria y los insumos de origen animal en la transmisión de bacterias resistentes, teniendo en consideración el estado de cocción de los alimentos, sabiendo que actualmente existe un auge de las dietas BARF (Biologically Appropriate Raw Food).

Un hallazgo relevante fue la asociación estadísticamente significativa entre el antecedente de tratamiento antibiótico y la presencia de cepas resistentes. Los gatos que habían recibido tratamiento antimicrobiano mostraron una probabilidad significativamente mayor de portar *E. coli* resistente a CRO. Este resultado se alinea con la evidencia internacional que vincula el uso previo de antibióticos con la selección de cepas resistentes, tanto en medicina humana como veterinaria. Subraya, además, la importancia de implementar protocolos de prescripción racional y fortalecer los sistemas de vigilancia en entornos clínicos veterinarios (Caneschi et al., 2023).

En relación con el estilo de vida, se observó que el 74% de los gatos tenía acceso libre al exterior, el 6% accedía únicamente a un patio cerrado, y el 20% permanecía exclusivamente en el interior del hogar. Entre los casos resistentes, el 73% correspondió a gatos con acceso exterior, el 20% a patios cerrados y el 7% a individuos indoor. Si bien esta distribución sugiere una posible relación entre el acceso al ambiente exterior y el riesgo de colonización por bacterias resistentes, el análisis estadístico no arrojó una asociación significativa. Esto podría atribuirse al tamaño limitado de la muestra o a la influencia de múltiples factores ambientales y sociales que interactúan de forma compleja (Yang et al., 2023). En la misma línea, la dieta tampoco mostró una relación estadísticamente significativa con la presencia de *E. coli* resistente, lo que sugiere que estos factores, de forma aislada, no serían determinantes principales en la selección de cepas resistentes.

En cuanto a las patologías subyacentes, de los 15 gatos con aislamientos resistentes, 4 eran pacientes oncológicos, 3 presentaban enfermedades digestivas, 2 trastornos urinarios, 2 lesiones traumáticas y 2 afecciones dermatológicas. Uno presentaba una enfermedad infecciosa y otro una dermatopatía inespecífica. Al agrupar las patologías en agudas y crónicas, se observó que el 87% de los casos con resistencia correspondía a enfermedades crónicas, frente al 13% de agudas. No obstante, no se identificaron asociaciones significativas entre el tipo de patología y la presencia de resistencia, lo que podría explicarse por el tamaño reducido de las subcategorías clínicas. Aun así, el predominio de enfermedades crónicas entre los casos positivos sugiere una posible relación con tratamientos prolongados o repetidos, lo cual merece ser explorado con mayor profundidad (Caneschi et al., 2023).

Cabe destacar que todas las muestras analizadas provinieron de pacientes hospitalizados, es decir, individuos que presentaban alguna condición clínica al momento del muestreo. Esta característica representa una limitación del estudio, ya que puede sesgar los resultados al sobreestimar la proporción de resistencia. En este sentido, se recomienda que futuras investigaciones incluyan poblaciones de gatos clínicamente sanos y provenientes de diferentes contextos (hogares, refugios, clínicas ambulatorias), con el fin de lograr una representación más precisa de la situación epidemiológica general.

En una comparación interespecie a nivel nacional, los resultados obtenidos difieren de los reportados por Coppola et al. (2020), quienes documentaron tasas de resistencia a ceftriaxona del 1% en terneros, 17,4% en aves y 72% en cerdos. Este último grupo presentó la mayor prevalencia, lo cual se corresponde con el uso intensivo de antibióticos β -lactámicos en los sistemas de producción porcina. En contraste, los terneros, donde el uso de cefalosporinas es menos habitual, mostraron baja resistencia a CRO, aunque registraron una elevada tasa de resistencia a ciprofloxacina (54%), otro antibiótico clasificado como crítico. De manera coherente, Umpiérrez et al. (2017) informaron una resistencia de apenas el 2% a oximinocefalosporinas (cefotaxima) en terneros menores de seis meses, lo que refuerza la asociación entre la presión antimicrobiana y el desarrollo de resistencia bacteriana.

Respecto a animales de compañía a nivel nacional, en la especie canina, D'Agosto Laicovski et al. (2021) y Coppola et al. (2025) evaluaron la resistencia a oximinocefalosporinas en *E. coli* aisladas de 200 individuos, obteniendo una tasa del 15,5%. Este valor fue inferior al observado en gatos, aunque sigue siendo considerable. La variabilidad podría explicarse por la diferencia en el número de muestras, por posibles variaciones en el uso de estos antibióticos entre especies, o por otros factores aún no determinados.

En el ámbito humano, estudios recientes realizados en Uruguay informaron tasas preocupantes de resistencia a ceftriaxona en *E. coli* aisladas de infecciones del tracto urinario (ITU) en pacientes mayores de 60 años, con una prevalencia de hasta 90,6 % y diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,018$) (Acevedo et al., 2019).

En estudios internacionales, Carvalho et al. (2021) en Portugal evaluaron cepas de *Escherichia coli* resistentes a cefotaxima (CTX^R) en una muestra de 141 gatos (98 enfermos y 43 clínicamente sanos) y reportaron prevalencias de 7,1 % en los enfermos y 13,9 % en los sanos, cifras apreciablemente inferiores a las encontradas en nuestro estudio. Estas diferencias podrían responder a las estrictas políticas europeas sobre el uso de antimicrobianos en animales de compañía, las cuales limitan la utilización de antibióticos de importancia crítica para la salud humana y promueven una vigilancia más rigurosa (European Parliament, 2023).

Según datos europeos, el consumo total de antibióticos veterinarios disminuyó más de un 20 % entre 2011 y 2017, y específicamente, el uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación se redujo en más del 20 %, reflejando un compromiso creciente con estrategias de uso racional y vigilancia activa (European Medicines Agency, 2019)

En un marco similar, aunque con menos años de implementación, Uruguay ha adoptado medidas regulatorias para controlar el uso de antimicrobianos en medicina veterinaria, fundamentadas en diversas normativas legales. Entre las más relevantes se encuentra el Decreto N° 098/2011, que prohíbe el uso de antibióticos como promotores de crecimiento en bovinos y ovinos (MGAP, 2011). Además, ante la creciente preocupación por la resistencia a la colistina, un antibiótico de último recurso en medicina humana para infecciones causadas por bacterias Gram-negativas multirresistentes, se reconocieron los riesgos asociados al uso veterinario de este fármaco. Estudios recientes evidencian la relación directa entre el uso de antimicrobianos, incluida la colistina, en producción animal y el desarrollo de resistencia en animales, alimentos y seres humanos (MGAP, 2019). En consecuencia, se promulgó el Decreto N° 141/2019, que prohíbe la importación, fabricación, venta, uso y comercialización de productos veterinarios que contengan colistina para todas las especies animales, con el objetivo de preservar la salud pública y animal (MGAP, 2019). No obstante, y a pesar de estos avances, en Uruguay aún persisten desafíos importantes, y es necesario continuar fortaleciendo la regulación, la fiscalización del uso de antimicrobianos y la generación de información sistemática sobre su utilización y resistencia en animales de compañía y producción.

2. Discusión en base a las bacterias

Estudio de susceptibilidad antibiótica

A partir de los 15 aislamientos de *E. coli* obtenidos de gatos en este estudio, se evaluó la sensibilidad frente a diferentes familias de antibióticos de uso veterinario y humano. Los resultados evidenciaron perfiles de resistencia diversos, lo que sugiere la influencia de la presión selectiva ejercida por el uso de antimicrobianos y refuerza la relevancia de su monitoreo bajo el enfoque Una Salud.

En la familia de los betalactámicos, la resistencia a amoxicilina/ácido clavulánico (AMC) fue del 47% (7/15), un valor superior al 29% reportado por D'Agosto Laicovski et al. (2021) en perros de Uruguay y menor al 76,9% observado por Carvalho et al. (2021) en gatos de Portugal. Para cefoxitina (FOX) se registró un 27% (4/15), cifra muy similar al 25,8% descrito por D'Agosto en caninos. La resistencia a ceftazidima (CAZ) alcanzó un 33% (5/15), un nivel moderado pero superior al informado en animales de producción por Coppola et al. (2020). En el caso de cefepima (FEP), se detectó un 73% (11/15), un valor elevado y comparable al 71% registrado por D'Agosto en perros, muy por encima de lo reportado en bovinos, aves y cerdos.

En cuanto a la fosfomicina (FOT), en nuestro estudio se observó una resistencia baja, del 7% (1/15). Este resultado coincide con lo reportado por D'Agosto Laicovski et al. (2021) en perros, donde solo un aislamiento de *E. coli* (3,2%, 1/31) presentó resistencia. La baja frecuencia observada en ambas investigaciones sugiere que la fosfomicina continúa siendo una opción terapéutica eficaz frente a *E. coli* en animales de compañía.

En los aminoglucósidos, la resistencia a gentamicina (CN) fue del 20% (3/15), inferior al 48,4 % informado por D'Agosto en perros y menor que la registrada en aves y cerdos por Coppola, aunque similar a los bajos niveles observados en gatos por Carvalho. Para amikacina (AK), la resistencia alcanzó el 33% (5/15), un valor relevante considerando que en animales de producción suele ser baja (Coppola et al., 2020). La estreptomicina (S) mostró una resistencia muy elevada, del 80% (12/15), en concordancia con D'Agosto; esta alta frecuencia podría estar relacionada con su uso histórico en combinación con penicilinas (GuíaVET, 2021), lo que habría contribuido a una presión selectiva prolongada.

En cuanto a las quinolonas, la resistencia a ciprofloxacina (CIP) fue del 60% (9/15) y al ácido nalidíxico (NA) del 53% (8/15). Estas cifras son superiores al 38,5% reportado por Carvalho en gatos de Portugal y se alinean con los valores altos encontrados en aves (74%) y cerdos (62%) por Coppola. En perros, D'Agosto detectó resistencia a enrofloxacin en un 29% de los aislamientos. Estos resultados reflejan la circulación de cepas resistentes a quinolonas en diferentes especies y entornos.

En el grupo de sulfonamidas y tetraciclinas, la resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol (SXT) fue del 20% (3/15), cifra inferior a la registrada en cerdos (45%) y aves (41,7%) por Coppola, y similar a los niveles bajos de bovinos de Uruguay y gatos de Portugal. Para tetraciclina (TE), la resistencia alcanzó un 47% (7/15) en nuestro estudio, un valor cercano al 53,8% reportado por Carvalho en gatos y menor que el encontrado en aves (79%) y cerdos (64%), pero superior al de bovinos (40%).

En conjunto, los resultados muestran que los aislamientos de *E. coli* de gatos en Uruguay presentan una alta resistencia frente a cefepima, estreptomicina y quinolonas, y resistencia moderada a AMC y tetraciclina. Las comparaciones con estudios en perros y animales de producción permiten identificar patrones comunes y refuerzan la necesidad de vigilancia continua y uso racional de antimicrobianos para mitigar la diseminación de resistencia entre animales y humanos.

Perfiles de resistencia de los aislamientos estudiados

En este estudio, el 67% (10/15) de los aislamientos resistentes a CRO fueron clasificados como MDR, es decir, presentaron resistencia frente a tres o más familias de antimicrobianos. Todos los perfiles identificados fueron diferentes entre sí, lo que refleja una gran variabilidad en las combinaciones de resistencias. Este patrón contrasta con lo observado en sistemas productivos, donde la mayoría de los aislamientos comparten perfiles idénticos, por ejemplo, 55/73 en bovinos, 93/140 en aves y 24/99 en cerdos (Coppola, 2024), lo cual refleja una presión selectiva homogénea asociada a entornos compartidos. En gatos, la diversidad de perfiles probablemente responda a presiones selectivas más heterogéneas, vinculadas a diferencias en el acceso y uso de antimicrobianos, así como variaciones en hábitat, alimentación y patologías de base. La combinación de una elevada proporción de MDR y la variabilidad de perfiles de resistencia observada refuerza la necesidad de estrategias de vigilancia específicas para animales de compañía, considerando su estrecho contacto con humanos y su potencial papel en la circulación interespecies de bacterias resistentes.

3. Discusión en base a los genes

La resistencia a antibióticos β -lactámicos observada en nuestro estudio se explica principalmente por la presencia de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), detectadas en 11 de los 15 aislamientos de *E. coli* (73%), constituyendo el principal mecanismo de resistencia. Este hallazgo coincide con lo reportado por Carvalho et al. en gatos, reforzando la relevancia de las BLEE como factor clave en la pérdida de eficacia de las cefalosporinas de tercera y cuarta generación.

El principal gen codificante de BLEE detectado fue *bla*_{CTX-M} en 11 de los 15. La distribución por grupos mostró que 5 aislamientos portaban *bla*_{CTX-M-g1}, seguido por *bla*_{CTX-M-g2} en 3 aislamientos, y *bla*_{CTX-M-g8} en otros 3 aislamientos. Esta diversidad de grupos sugiere la circulación simultánea de diferentes linajes genéticos en la población felina estudiada, lo que podría indicar múltiples orígenes o fuentes de adquisición (Cantón et al., 2012).

La comparación con otras especies a nivel nacional evidencia un patrón diferencial. En terneros, Coppola (2024) identificaron solo un aislamiento con el gen *bla*_{CTX-M} del grupo 1 (*bla*_{CTX-M-15}), mientras que en aves predominó el grupo 2 (*bla*_{CTX-M-2} en 7 aislamientos), con menor presencia del grupo 1 (*bla*_{CTX-M-55}) y del grupo 8 (*bla*_{CTX-M-8} en 4 aislamientos). En cerdos, la mayor frecuencia se dio en el grupo 8 (*bla*_{CTX-M-8} en 18 aislamientos), seguido por el grupo 9 (*bla*_{CTX-M-14} en 4 aislamientos) y el grupo 1 (*bla*_{CTX-M-15} en un aislamiento). En perros (D'Agosto Laicovski et al., 2021), la distribución fue más heterogénea, con presencia de 10 aislamientos perteneciente al grupo 1 (*bla*_{CTX-M-15} y *bla*_{CTX-M-55}), 13 pertenecientes al grupo 2 (*bla*_{CTX-M-2}), 1 perteneciente al grupo 8 (*bla*_{CTX-M-8}) y 3 pertenecientes al grupo 9 (*bla*_{CTX-M-14}).

A nivel internacional, Carvalho et al. reportaron en gatos de Portugal una predominancia del grupo 1 (8 aislamientos: *bla*_{CTX-M-1}, *bla*_{CTX-M-15} y *bla*_{CTX-M-55}) y, en menor medida, del grupo 9 (3 aislamientos: *bla*_{CTX-M-27} y *bla*_{CTX-M-9}).

El segundo mecanismo de resistencia a oximino-cefalosporinas detectado fue la producción de cefalosporinas tipo AmpC, codificadas por el gen *bla*_{CMY}, presentes en el 27% de los aislamientos resistentes a CRO (4/15). Aunque en menor proporción que las BLEE, este hallazgo no es despreciable, ya que representa un mecanismo adicional que contribuye a la multiresistencia y puede limitar aún más las opciones terapéuticas en medicina veterinaria. En el estudio de Coppola (2024) este gen no fue detectado en terneros, pero sí en aves en 9 aislamientos (*bla*_{CMY-2}) y en cerdos 10 aislamientos presentaron este gen. En perros se caracterizó *bla*_{CMY-2} en 6 aislamientos (D'Agosto Laicovski et al., 2021), mientras que en gatos de Portugal del total de aislamientos resistentes fueron 3 los que presentaron *bla*_{CMY-2} (23%) (Carvalho et al., 2021).

Además de los mecanismos asociados a β -lactámicos, en nuestro estudio se detectaron genes de resistencia a quinolonas mediados por plásmidos (PMQR) en el 27% de los aislamientos (4/15), incluyendo *qnrA* (3 aislamientos), *qnrB* (1) y *qnrS* (1). La presencia de estos genes resulta relevante, ya que disminuye la susceptibilidad a fluoroquinolonas. Su hallazgo en gatos coincide con lo reportado en otras especies

animales y en humanos, donde los genes *qnr* suelen encontrarse asociados a BLEE, potenciando perfiles de multidrogoresistencia (Jeong et al., 2011).

En este contexto, el análisis de los genotipos permitió confirmar dicha asociación, dado que todos los aislamientos portadores de *qnr* presentaron simultáneamente genes *bla*_{CTX-M}. Los genotipos identificados fueron: *bla*_{CTX-M-g1}/*qnrB*, *bla*_{CTX-M-g2}/*qnrA/qnrS*, *bla*_{CTX-M-g1}/*qnrA* y *bla*_{CTX-M-g2}/*qnrA*. La coexistencia de estos determinantes en un mismo aislamiento refuerza la hipótesis de que los plásmidos constituyen vehículos centrales en la diseminación conjunta de resistencias críticas para la medicina humana y veterinaria, lo que subraya la necesidad de un abordaje integral bajo el concepto de Una Salud (Coppola et al., 2020; Juraschek et al., 2022).

Genes de resistencia transferibles encontrados en el estudio

Los ensayos de conjugación demostraron que una proporción importante de los aislamientos resistentes a CRO (67%) fue capaz de transferir al menos uno de los genes de resistencia hacia la cepa receptora, confirmando su localización en plásmidos conjugativos. Entre los determinantes transferidos se identificaron genes codificantes de BLEE (*bla*_{CTX-M-g1}, *bla*_{CTX-M-g8}) y AmpC (*bla*_{CMY}), lo que evidencia la capacidad de estos plásmidos de vehiculizar múltiples mecanismos de resistencia de manera simultánea, similar a lo reportado por Coppola et al. quienes verificaron la presencia de genes transferibles de RAM en terneros, aves y principalmente cerdos del país. La elevada frecuencia de aislamientos conjugativos en gatos sugiere que estos pueden actuar como reservorios activos de plásmidos multirresistentes, con riesgo potencial de transmisión a otras bacterias de importancia clínica en un marco de Una Salud (Carvalho et al., 2021).

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio confirman la presencia de *Escherichia coli* resistentes a ceftriaxona (CRO) en gatos de Uruguay, con una prevalencia del 30%. La mayoría de los aislamientos fueron multidrogoresistentes (67%), y la resistencia estuvo mediada principalmente por β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), en particular genes del tipo *bla*_{CTX-M}, y en menor proporción por cefalosporinasas tipo AmpC (*bla*_{CMY}). Asimismo, en algunos aislamientos se detectaron genes plasmídicos de resistencia a quinolonas asociados (PMQR).

La alta prevalencia observada pone de manifiesto la necesidad de diagnósticos adecuados que permitan orientar correctamente la terapia antimicrobiana y evitar el uso crónico e indiscriminado de antibióticos. Asimismo, el estrecho vínculo entre humanos y gatos refuerza la importancia de considerar a los animales de compañía en la dinámica de transmisión de bacterias multirresistentes, en especial cuando los determinantes son de carácter transmisible mediante plásmidos.

Si bien variables como la edad avanzada y el antecedente de uso de antibióticos se asociaron a una mayor probabilidad de portar cepas resistentes, no se identificaron asociaciones significativas con sexo, dieta, estilo de vida ni tipo de patología, lo cual refleja la complejidad multifactorial del fenómeno. La comparación interespecie evidenció diferencias con animales de producción y de compañía, así como con datos internacionales, lo que sugiere la influencia de prácticas terapéuticas, ambientales y regulatorias en los patrones de resistencia.

En este marco, los hallazgos refuerzan la necesidad de fortalecer la vigilancia epidemiológica de la resistencia antimicrobiana en animales de compañía, integrar estas evidencias a los sistemas de monitoreo nacionales e internacionales y consolidar políticas de uso racional de antimicrobianos en el ámbito veterinario. Abordar esta problemática desde una perspectiva integral, bajo el enfoque de “Una Salud”, resulta esencial para mitigar su diseminación y preservar la eficacia de antibióticos críticos para la medicina humana y veterinaria. Asimismo, se resalta la importancia de continuar investigando y generando evidencia nacional que contribuya al diseño de intervenciones más efectivas en salud pública y medicina veterinaria.

PERSPECTIVAS

Los resultados de este estudio evidencian la presencia de *Escherichia coli* resistentes a cefalosporinas de tercera generación en gatos, portadoras de genes transferibles como BLEE, AmpC y *qnr*. A partir de estos hallazgos surge la necesidad de ampliar el muestreo a un mayor número de felinos, incluyendo diferentes regiones del país y animales tanto sanos como enfermos, con el fin de estimar con mayor precisión la magnitud de la resistencia en esta especie. Asimismo, resulta fundamental avanzar en estudios comparativos con otras especies animales y con humanos en contacto cercano, lo que permitirá evaluar el potencial intercambio de cepas resistentes bajo el enfoque de “Una Salud”.

En este trabajo se caracterizaron los grupos de CTX-M, pero no las variantes específicas dentro de cada uno, lo cual sería recomendable abordar en el futuro para precisar la distribución de subtipos y plásmidos particulares. Para ello sería pertinente realizar técnicas moleculares de secuenciación que contribuirá a una caracterización más detallada de los elementos genéticos móviles involucrados en la diseminación de la RAM. Asimismo, la utilización de la Electroforesis en Gel de Campo Pulsado (PFGE) podría aportar información valiosa sobre la relación clonal entre los aislamientos obtenidos y otras bacterias circulantes en diferentes especies animales e incluso en humanos.

Finalmente, con los resultados obtenidos consideramos que se debería continuar monitoreando a los animales de compañía en relación a la RAM, lo cual permitirá seguir generando información clave para orientar en el adecuado diagnóstico, uso racional de antimicrobianos y así diseñar estrategias que reduzcan el riesgo de diseminación de cepas multirresistentes en la comunidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acevedo, M. J., Fernandez, S., Hermosilla, S., Inchausti, A., & Kenny, J. (2019). *Descripción del perfil de susceptibilidad antibiótica de Escherichia coli aisladas de urocultivos en Uruguay, 2018-2019* [Monografía de Pre-Grado, Facultad de Medicina, UdelaR]. Colibrí. <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/33922>

Alanis, A. J. (2005). Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era? *Archives of Medical Research*, 36(6), 697–705. <https://doi.org/10.1016/J.ARCMED.2005.06.009>

Alonso, C. A., González-Barrio, D., Tenorio, C., Ruiz-Fons, F., & Torres, C. (2016). Antimicrobial resistance in faecal *Escherichia coli* isolates from farmed red deer and wild small mammals. Detection of a multiresistant *E. coli* producing extended-spectrum beta-lactamase. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 45, 34–39. <https://doi.org/10.1016/J.CIMID.2016.02.003>

Alonso, C. A., Michael, G. B., Li, J., Somalo, S., Simón, C., Wang, Y., Kaspar, H., Kadlec, K., Torres, C., & Schwarz, S. (2017). Analysis of blaSHV-12-carrying *Escherichia coli* clones and plasmids from human, animal and food sources. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(6), 1589–1596. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKX024>

Ambler, R. P. (1980). The structure of beta-lactamases. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 289(1036), 321–331. <https://doi.org/10.1098/rstb.1980.0049>

Bado, I., Cordeiro, N. F., Robino, L., García-Fulgueiras, V., Seija, V., Bazet, C., Gutkind, G., Ayala, J. A., & Vignoli, R. (2010). Detection of class 1 and 2 integrons, extended-spectrum β -lactamases and qnr alleles in enterobacterial isolates from the digestive tract of Intensive Care Unit inpatients. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 36(5), 453–458. <https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2010.06.042>

Bébéar, C. M., & Pereyre, S. (2005). Mechanisms of drug resistance in *Mycoplasma pneumoniae*. *Current Drug Targets - Infectious Disorders*, 5(3), 263–271. <https://doi.org/10.2174/1568005054880109>

Belloso, W. H. (2009). Historia de los antibióticos. *Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires*, 29(2), 102–111. https://www1.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachments/47/documentos/7482_102-111-belloso.pdf

Bonnet, R. (2004). Growing Group of Extended-Spectrum β -Lactamases: The CTX-M Enzymes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(1), 1–14. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.1.1-14.2004/ASSET/3FB5AB5B-3258-41FE-8745-DA673FA82B06/ASSETS/GRAPHIC/ZAC0010405220002.JPEG>

Bouma, E. M. C., Reijgwart, M. L., & Dijkstra, A. (2022). Family member, best friend, child or 'just' a pet, owners' relationship perceptions and consequences for their cats. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(1), 193. <https://doi.org/10.3390/IJERPH19010193/S1>

Bush, K. (2013). Proliferation and significance of clinically relevant β -lactamases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1277(1), 84–90. <https://doi.org/10.1111/NYAS.12023>

Bush, K., & Jacoby, G. A. (2010). Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3), 969–976. <https://doi.org/10.1128/AAC.01009-09/ASSET/F4B63627-1C12-41AA-9BF0-DE454FCC87AE/ASSETS/GRAPHIC/ZAC9991087260003.JPEG>

Calvo, J., & Martínez-Martínez, L. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(1), 44–52. <https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2008.11.001>

Caneschi, A., Bardhi, A., Barbarossa, A., & Zaghini, A. (2023). The use of antibiotics and antimicrobial resistance in veterinary medicine, a complex phenomenon: A narrative review. *Antibiotics*, 12, 12(3), 487. <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS12030487>

Cantón, R., González-Alba, J. M., & Galán, J. C. (2012). CTX-M enzymes: Origin and diffusion. *Frontiers in Microbiology*, 3(APR), 20597. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2012.00110/XML/NLM>

Carvalho, I., Chenouf, N. S., Cunha, R., Martins, C., Pimenta, P., Pereira, A. R., Martínez-álvarez, S., Ramos, S., Silva, V., Igrejas, G., Torres, C., & Poeta, P. (2021). Antimicrobial Resistance Genes and Diversity of Clones among ESBL- and Acquired AmpC-Producing *Escherichia coli* Isolated from Fecal Samples of Healthy and Sick Cats in Portugal. *Antibiotics*, 10(3), 262. <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS10030262>

Chaudhry, S. B., Veve, M. P., & Wagner, J. L. (2019). Cephalosporins: A Focus on Side Chains and β -Lactam Cross-Reactivity. *Pharmacy*, 7(3), 103. <https://doi.org/10.3390/PHARMACY7030103>

Clinical and Laboratory Standards Institute. (2025). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing (CLSI M100TM). CLSI. <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>

Coculescu, B. I. (2009). Antimicrobial resistance induced by genetic changes. *Journal of Medicine and Life*, 2(2), 114. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3018982/>

Coppola, N. (2024). *Resistencia a antimicrobianos de importancia crítica en enterobacterias aisladas de terneros, aves y cerdos en producción en Uruguay, y pollitos importados de Brasil* [Tesis de doctorado, Facultad de Veterinaria, Universidad de la República]. Colibrí. <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/50010>

Coppola, N., Freire, B., Umpiérrez, A., Cordeiro, N. F., Ávila, P., Trenchi, G., Castro, G., Casaux, M. L., Fraga, M., Zunino, P., Bado, I., & Vignoli, R. (2020). Transferable resistance to highest priority critically important antibiotics for human health in *Escherichia coli* strains obtained from livestock feces in Uruguay. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 588919. <https://doi.org/10.3389/FVETS.2020.588919/BIBTEX>

Coppola, N., García-Fulgueiras, M., D'Agosto, S., Bado, I., Papa, R., Cordeiro, N., Vidal, I., Puentes, R., & Vignoli, R. (2025, junio). *Virulent and antimicrobial-resistant e. coli in canine feces: a critical one health concern*. ASM Microbe, Los Ángeles, California.

Croney, C., Udell, M., Delgado, M., Ekenstedt, K., & Shoveller, A. K. (2023). CATastrophic myths part 1: Common misconceptions about the social behavior of domestic cats and implications for their health, welfare, and management. *The Veterinary Journal*, 300–302, 106028. <https://doi.org/10.1016/J.TVJL.2023.106028>

D'Agosto Laicovski, S., García Fukgueiras, V., Coppola, N., Vidal Curtinella, I., Puentes, R., & Vignoli, R. (2021). Caracterización de los mecanismos de resistencia a oximino-cefalosporinas en aislamientos de *Escherichia coli* procedentes de hisopados rectales caninos en Uruguay. En *Congreso de Microbiología Veterinaria*. <https://congresos.unlp.edu.ar/microvet/wp-content/uploads/sites/19/2021/06/RA-012-Dagosto.pdf>

Dhanji, H., Murphy, N. M., Doumith, M., Durmus, S., Lee, S. S., Hope, R., Woodford, N., & Livermore, D. M. (2010). Cephalosporin resistance mechanisms in *Escherichia coli* isolated from raw chicken imported into the UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(12), 2534–2537. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKQ376>

Doi, Y., & Chambers, H. F. (2014). Penicillins and β -Lactamase Inhibitors. En *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* (Vol. 1, pp. 263-277.e3). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00020-5>

European Medicines Agency. (2019). Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2017 (Ninth ESVAC report). *European Medicines Agency*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2017-ninth-esvac-report_en.pdf

European Parliament. (2023). European Parliament resolution of 1 June 2023 on EU action to combat antimicrobial resistance.

https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2023-0220_EN.html?utm_source=chatgpt.com

Frieden Tom. (2013). *Antibiotic resistance threats in the United States, 2013*. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/media/pdfs/ar-threats-2013-508.pdf>

Garcia-Fulgueiras, V., Araujo, L., Bado, I., Cordeiro, N. F., Mota, M. I., Laguna, G., Algorta, G., & Vignoli, R. (2017). Allodemic distribution of plasmids co-harboring blaCTX-M-15/aac(6')-Ib-cr/qnrB in *Klebsiella pneumoniae* is the main source of extended-spectrum β -lactamases in Uruguay's paediatric hospital. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 9, 68–73. <https://doi.org/10.1016/J.JGAR.2017.01.008>

Graham, D. W., Olivares-Rieumont, S., Knapp, C. W., Lima, L., Werner, D., & Bowen, E. (2011). Antibiotic resistance gene abundances associated with waste discharges to the Almendares river near Havana, Cuba. *Environmental Science and Technology*, 45(2), 418–424. <https://doi.org/10.1021/ES102473Z>

GuíaVET. (2021). *GuíaVET*. <https://guiavet.uy/>

Gupta, P. D., & Birdi, T. J. (2017). Development of botanicals to combat antibiotic resistance. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 8(4), 266–275. <https://doi.org/10.1016/J.JAIM.2017.05.004>

Ho, P. L., Chan, J., Lo, W. U., Law, P. Y., Li, Z., Lai, E. L., & Chow, K. H. (2013). Dissemination of plasmid-mediated fosfomycin resistance fosA3 among multidrug-resistant *Escherichia coli* from livestock and other animals. *Journal of Applied Microbiology*, 114(3), 695–702. <https://doi.org/10.1111/JAM.12099>

Hornish, R., & Katariski, S. (2005). Cephalosporins in Veterinary Medicine - Ceftiofur Use in Food Animals. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2(7), 717–731. <https://doi.org/10.2174/1568026023393679>

Instituto Nacional de Estadística. (2024). *Censo 2023: Entre perros y gatos*. <https://www.gub.uy/instituto-nacional-estadistica/comunicacion/noticias/censo-2023-entre-perros-gatos>

Jeong, H. S., Bae, I. K., Shin, J. H., Jung, H. J., Kim, S. H., Lee, J. Y., Oh, S. H., Kim, H. R., Chang, C. L., Kho, W. G., & Lee, J. N. (2011). Prevalence of Plasmid-mediated Quinolone Resistance and Its Association with Extended-spectrum Beta-lactamase and AmpC Beta-lactamase in Enterobacteriaceae. *The Korean Journal of Laboratory Medicine*, 31(4), 257. <https://doi.org/10.3343/KJLM.2011.31.4.257>

Jiménez Mejía, M., Sosa, G., Fernando, L., López, A., Antonio, J., Lara, L., & Damián, P. (2017). Caracterización molecular de *Escherichia coli* resistente a antibióticos aislada de mastitis bovina en Michoacán, México. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias*, 8(4), 387–396. <https://doi.org/10.22319/rmcp.v8i4.4251>

Juraschek, K., Malekzadah, J., Malorny, B., Käsbohrer, A., Schwarz, S., Meemken, D., & Hammerl, J. A. (2022). Characterization of qnrB-carrying plasmids from ESBL- and non-ESBL-producing *Escherichia coli*. *BMC Genomics*, 23(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/S12864-022-08564-Y/FIGURES/4>

Kaper, J. B., Nataro, J. P., & Mobley, H. L. T. (2004). Pathogenic *Escherichia coli*. *Nature Reviews Microbiology*, 2(2), 123–140. <https://doi.org/10.1038/NRMICRO818>

Lekshmi, M., Ammini, P., Kumar, S., & Varela, M. F. (2017). The food production environment and the development of antimicrobial resistance in human pathogens of animal origin. *Microorganisms*, 5(1), 11. <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS5010011>

Liu, Y. Y., Wang, Y., Walsh, T. R., Yi, L. X., Zhang, R., Spencer, J., Doi, Y., Tian, G., Dong, B., Huang, X., Yu, L. F., Gu, D., Ren, H., Chen, X., Lv, L., He, D., Zhou, H., Liang, Z., Liu, J. H., & Shen, J. (2016). Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(2), 161–168. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)

Madigan, M. T., Martinko, J. M., & Parker, J. (2003). Brock: Biology of microorganisms. En *Brock biología de los microorganismos* (10ª ed.). Pearson Educacion.

Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Harbarth, S., Hindler, J. F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D. L., Rice, L. B., Stelling, J., Struelens, M. J., Vatopoulos, A., Weber, J. T., & Monnet, D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(3), 268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>

Marshall, W. F., & Blair, J. E. (1999). The cephalosporins. *Mayo Clinic Proceedings*, 74(2), 187–195. <https://doi.org/10.4065/74.2.187>

Martinez, J. L., & Baquero, F. (2000). Mutation frequencies and antibiotic resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(7), 1771–1777. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.7.1771-1777.2000>

Martínez Rojas, D. D. V. (2009). Betalactamasas tipo AmpC: Generalidades y métodos para detección fenotípica. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, 29(2), 78–83. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562009000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Mercer, M. A. (2022). Uso de antimicrobianos betalactámicos en animales. En Manual de veterinaria de MSD.

<https://www.msdrvmanual.com/es/farmacolog%C3%ADa/agentes-antibacterianos/uso-de-antimicrobianos-betalact%C3%A1micos-en-animales>

Ministerio de Ganadería Agricultura y Pesca. (2015). *Resolución N° 193/015 A de DGSG: Regulación de las condiciones de comercialización y uso de antibióticos y antimicrobianos para animales*. <https://www.gub.uy/ministerio-ganaderia-agricultura-pesca/institucional/normativa/resolucion-n-193015-dqsg-regulacion-condiciones-comercializacion-uso>

Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum*, 4(2). <https://doi.org/10.1128/MICROBIOLSPEC.VMBF-0016-2015>

Nadeem, S. F., Gohar, U. F., Tahir, S. F., Mukhtar, H., Pornpukdeewattana, S., Nukthamna, P., Moula Ali, A. M., Bavisetty, S. C. B., & Massa, S. (2020). Antimicrobial resistance: more than 70 years of war between humans and bacteria. *Critical Reviews in Microbiology*, 46(5), 578–599. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1813687>

O'Neill, J. (2016). *Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations*. Review on Antimicrobial Resistance. https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf

Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. (2023). *Una sola salud*. <https://www.fao.org/one-health/es>

Organización Mundial de la Salud. (2016). *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine 5th Revision 2016 Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use*. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/255027/9789241512220-eng.pdf?sequence=1>

Organización Mundial de la Salud. (2017b). *Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos*. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf>

Organización Mundial de la Salud. (2019). *Lista OMS Antimicrobianos de Importancia Crítica para la Medicina Humana*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325037/WHO-NMH-FOS-FZD-19.1-spa.pdf>

Organización Mundial de la Salud. (2021). *El grupo tripartito y el PNUMA respaldan la definición de «Una sola salud» proporcionada por el Cuadro de Expertos de Alto Nivel para el Enfoque de «Una sola salud»*. <https://www.who.int/es/news/item/01-12-2021-tripartite-and-unep-support-ohlep-s-definition-of-one-health>

Organización Mundial de Sanidad Animal. (2022). *El enfoque de “Una Salud”*. <https://www.woah.org/es/que-hacemos/iniciativas-mundiales/una-sola-salud/>

Paterson, D. L., & Bonomo, R. A. (2005). Extended-spectrum β -lactamases: A clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*, 18(4), 657–686. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.4.657-686.2005/ASSET/6673AB53-5B59-445D-8B4E-457019DBAAF5/ASSETS/GRAPHIC/ZCM0040521480001.JPEG>

Queenan, A. M., & Bush, K. (2007). Carbapenemases: The Versatile β -Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(3), 440–458. <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-07>

R Core Team (2022) R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna. <https://www.R-project.org>

Rice, L. B. (2008). Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. *The Journal of Infectious Diseases*, 197(8), 1079–1081. <https://doi.org/10.1086/533452>

Robino, L., García-Fulgueiras, V., Araujo, L., Algorta, G., Pérez, M. C., & Vignoli, R. (2014). Urinary tract infection in Uruguayan children: Aetiology, antimicrobial resistance and uropathogenic *Escherichia coli* virulotyping. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2(4), 293–298. <https://doi.org/10.1016/J.JGAR.2014.08.003>

Sawa, T., Kooguchi, K., & Moriyama, K. (2020). Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *Journal of Intensive Care*, 8(1), 13. <https://doi.org/10.1186/S40560-020-0429-6>

Seng, P., Drancourt, M., Gouriet, F., Scola, B. La, Fournier, P. E., Rolain, J. M., & Raoult, D. (2009). Ongoing revolution in bacteriology: Routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clinical Infectious Diseases*, 49(4), 543–551. https://doi.org/10.1086/600885/2/M_49-4-543-FIG001.GIF

Sengupta, S., Chattopadhyay, M. K., Grossart, H.-P., Walsh, F., Lin, J., & Cytryn, E. (2013). The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Frontiers in Microbiology*, 4(47). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00047>

Serrato Díaz, A., Flores Rentería, L., Aportela Cortez, J., & Sierra Palacios, E. (2014). PCR: reacción en cadena de la polimerasa. En *Herramientas moleculares aplicadas en ecología: aspectos teóricos y prácticos* (pp. 53–73). SEMARNA, INECC, UAM-I.

Sociedad Uruguaya de Microbiología. (2024). *XV Congreso Nacional de Microbiología. V Encuentro de Jóvenes Investigadores en Microbiología*. https://sumuy.org.uy/wp-content/uploads/2024/05/libro_resumenes.pdf

Spurbeck, R. R., & Mobley, H. L. T. (2013). Uropathogenic *Escherichia coli*. En *Escherichia coli: Pathotypes and Principles of Pathogenesis* (2ª ed., pp. 275–304). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397048-0.00009-7>

Suárez, C., & Gudiol, F. (2009). Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(2), 116–129. <https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2008.12.001>

Subirats, J., Sánchez-Melsió, A., Borrego, C. M., Balcázar, J. L., & Simonet, P. (2016). Metagenomic analysis reveals that bacteriophages are reservoirs of antibiotic resistance genes. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 48(2), 163–167. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.04.028>

Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., Ouellette, M., Outterson, K., Patel, J., Cavaleri, M., Cox, E. M., Houchens, C. R., Grayson, M. L., Hansen, P., Singh, N., ... Zorzet, A. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(3), 318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)

Terveer, E. M., Nijhuis, R. H. T., Crobach, M. J. T., Knetsch, C. W., Veldkamp, K. E., Gooskens, J., Kuijper, E. J., & Claas, E. C. J. (2017). Prevalence of colistin resistance gene (*mcr-1*) containing Enterobacteriaceae in feces of patients attending a tertiary care hospital and detection of a *mcr-1* containing, colistin susceptible *E. coli*. *PLOS ONE*, 12(6), e0178598. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0178598>

Umpiérrez, A., Bado, I., Oliver, Martín, Acquistapace, S., Etcheverría, A., Lía Padola, N., Vignoli, R., & Zunino, P. (2017). Zoonotic Potential and Antibiotic Resistance of *Escherichia coli* in Neonatal Calves in Uruguay. *Microbes and Environments*, 32(3), 275–282. <https://doi.org/10.1264/jsme2.ME17046>

Uruguay. (2011, marzo 16). Decreto 98/011: Prohibición del uso de antibióticos en la alimentación para animales ovinos y bovinos. <https://www.gub.uy/ministerio-ganaderia-agricultura-pesca/institucional/normativa/decreto-98011-prohibicion-del-uso-antibioticos-alimentacion-para-animales>

Uruguay. (2019, mayo 30). Decreto N° 141/019: Prohibición para la importación, exportación, fabricación, venta, uso, tenencia y comercialización de productos veterinarios que contengan determinada sustancia. <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/141-2019>

Uruguay. (2024, diciembre 9). Decreto N° 332/024. Prohíbese la importación, fabricación, comercialización y uso de alimentos para animales de las especies productivas que contengan antibióticos con la finalidad de promover el crecimiento. https://www.impo.com.uy/bases/decretos-originales/332-2024?utm_source

Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: Part 1: Causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), 277. <https://doi.org/Article>

Vila, J., & Marco, F. (2010). Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(10), 726–736. <https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2010.05.001>

Yang, Y., Hu, X., Cai, S., Hu, N., Yuan, Y., Wu, Y., Wang, Y., Mi, J., & Liao, X. (2023). Pet cats may shape the antibiotic resistome of their owner's gut and living environment. *Microbiome*, 11. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01679-8>

Zhanel, G. G., Golden, A. R., Zelenitsky, S., Wiebe, K., Lawrence, C. K., Adam, H. J., Idowu, T., Domalaon, R., Schweizer, F., Zhanel, M. A., Lagacé-Wiens, P. R. S., Walkty, A. J., Noreddin, A., Lynch, J. P., & Karlowsky, J. A. (2019). Cefiderocol: A siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs*, 79(3), 271–289. <https://doi.org/10.1007/S40265-019-1055-2/METRICS>

ANEXO TABLAS

Tabla 6. TABLA DE PRIMERS. Nombre del gen, secuencia de los primers, tamaño del producto de PCR, temperaturas de annealing para cada gen buscado.

A) Oximinocefalosporinas					
Genes buscados de cefalosporinasas (AmpC)					
Gen	Nombre primer	Secuencia	Tamaño del producto	T° annealing	Referencia
<i>bla_{CIT}(OMV)</i>	CIT F	TGGCCAGAACTGACAGGCAAA	461 pb	64°C Multiplex	García Fulgueiras <i>et al.</i> , 2019
	CIT R	TTTCTCCTGAACGTGGCTGGC			
	DHA F	AACTTTCACAGGTGTGCTGGGT	404 pb		
<i>bla_{DHA}</i>	DHA R	CCGTACGCATACTGGCTTTGC		Cordeiro <i>et al.</i> , 2016 Perez-Perez & Hanson, 2002	
<i>bla_{MOX}</i>	MOX F	GCTGCTCAAGGAGCACAGGAT	519 pb		
	MOX R	CACATTGACATAGGTGTGGTGC			
<i>bla_{ACC}</i>	ACC F	AACAGCCTCAGCAGCCGGTTA	345 pb		
	ACC R	TTCGCCGCAATCATCCCTAGC			
<i>bla_{EBC}</i>	EBC F	TCGGTAAAGCCGATGTTGCGG	309 pb		
	EBC R	CTTCCACTGCGGCTGCCAGTT			
<i>bla_{FOX}</i>	FOX F	AACATGGGGTATCAGGGAGAT	189 pb		
	FOX R	CAAAGCGCGTAACCGGATTGG			
Programa: 1) 94°C - 3:30 min. 2) 94°C - 0:30 min / T de alineación - 0:30 min / 72°C - 1:00 min, 25 ciclos. 3) 72°C - 7:00 min					

Genes buscados de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)					
Gen	Nombre primer	Secuencia	Tamaño del producto	T° annealing	Referencia
<i>bla_{SHV}</i>	SHV A	ATGATGAGCACCTTTAAAGTA	620 pb	52°C	García Fulgueiras <i>et al.</i> , 2019
	SHV B	ATTTGCTCGGCCATGCTCGC			
<i>bla_{PER-2}</i>	PER 2 F	TGTGTTTTACCGCTTCTGCTCTG	878 pb	48°C	Vignoli R <i>et al.</i> , 2005
	PER 2 R	CAGCTCAAACGTATAAGCCGCTTG			
<i>bla_{TEM}</i>	OT3	ATGAGTATTCAAACCTTTCCG	900 pb	52°C	Vignoli R <i>et al.</i> , 2006
	OT4	CCACTGCTTAATCAGTGAGG			
<i>bla_{PAN-CTX-M}</i>	PANCTX M F	TTTGCGATGTGCAGTACCAGTAA	543 pb	59°C	Moyá <i>et al.</i> , 2012
	PANCTX M R	CGATATCGTTGGTGGTGCCATA			
<i>bla_{CTX-M gr1}</i>	CTX-M-1 F	CCCATGGTTAAAAAATCACTG	830 pb (F-AS)	54°C	García-Fulgueiras <i>et al.</i> , 2017
	CTX-M-1 R	GCTAGCCGGGCCGCAACGTGA	450 pb (F-R)		
	CTX-M-AS R	CGTAGCCGGGCCGCAACGTGA			
<i>bla_{CTX-M gr2}</i>	CTX-M gr2 F	TTAATGATGACTCAGAGCATT	875 pb	51°C	García Fulguei <i>et al.</i> , 2019
	CTX-M gr2 R	GATACCTCGCTCCATTTATTGC			
<i>bla_{CTX-M gr3}</i>	CTX-M gr3 F	ACCTGATTAAC TACAATCCCAT	514 pb	55°C	
	CTX-M gr3 R	ACTTTCTGCCTTCTGCTCTGGC			
<i>bla_{CTX-M gr4}</i>	CTX-M gr4 F	GCTGGAGAAAAGCAGCGGAG	473 pb	57°C	
	CTX-M gr4 R	GTAAGCTGACGCAACGTCTG			
<i>bla_{CTX-M-8 (gr3)}</i>	CTX-M-8 F	TGAATACTTCAGCCACAG	922 pb	50°C	
	CTX-M-8 R	TAGAATTAATAACCGTCGGT			
<i>bla_{CTX-9-M (gr4)}</i>	CTX-9-M F	ATGGTGACAAAGAGARTGCAA	841 pb	60°C	
	CTX-9-M R	TTACAGCCCTTCGGCGATGAT			
<i>bla_{CTX-M gr25}</i>	CTX-M-25 F	AGAAAAAGCGTAAGGCGGGC	862 pb	56°C	Yossapol <i>et al.</i> , 2017
	CTX-M-25 R	CCGTCGGTGACAATTCTGGC			
<p>Grupos de CTX-M: - Grupo 1: 1, 3, 10, 12, 15. - Grupo 2: 2, 4, 5, 6, 7, 20. - Grupo 3: 8. - Grupo 4: 9, 13, 14, 16, 17, 19, 21, 27. - Grupo 25: 25, 26</p> <p>Programa: 1) 94°C - 5:00 min. 2) 94°C - 1:00 min / T de alineación - 1:00 min / 72°C - 1:00 min, 30 ciclos. 3) 72°C - 5:00 min</p>					

B) Quinolonas					
Genes buscados de resistencia transferible a fluoroquinolonas					
Gen	Nombre primer	Secuencia	Tamaño del producto	T° annealing	Referencia
<i>qnrA</i>	qnrA f	ATTCTCACGCCAGGATTTG	516 pb	53 °C	Chen et al., 2012 García Fulgueiras, et al 2017
	qnrA r	GATCGGCAAAGGTTAGGTCA			
<i>qnrB</i>	qnrB f	GATCGTGAAAGCCAGAAAGG	469 pb	52 °C	
	qnrB r	ACGACGCCTGGTAGTTGTCC			
<i>qnrC</i>	qnrC f	GGGTTGTACATTTATTGAATC	307 pb	50 °C	
	qnrC r	CACCTACCCATTTATTTTCA			
<i>qnrD</i>	qnrD f	CGAGATCAATTTACGGGAATA	580 pb	51 °C	
	qnrD r	AACAAGCTGAAGCGCCTG			
<i>qnrS</i>	qnrS f	ACGACATTCGTCAACCTGCAA	417 pb	53 °C	
	qnrS r	TAAATTGGCACCCCTGTAGGC			
<i>qnrE</i>	qnrE1-F	GGCATTGATTTTTGAAGGCGA	516 pb	55 °C	
	qnrE1-R	GTGGGTAAAATTGGCCGCTC			
<i>qnrVC</i>	qnrVC f	ATGGAAAAATCAAAGCAATT	656 pb	46°C	
	qnrVC r	TTAGTCAGGAACAATGATTA			
Programa: 1) 94°C - 5:00 min. 2) 94°C - 1:00 min / T de alineación - 1:00 min / 72°C - 1:00 min, 30 ciclos. 3) 72°C - 7:00 min					

ANEXO FIGURAS

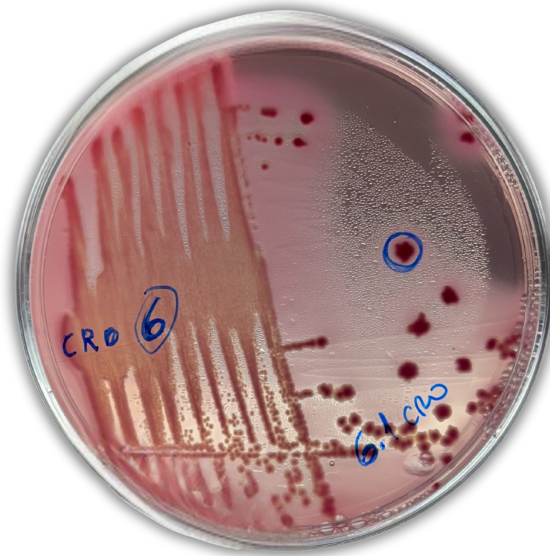


Figura 12. Crecimiento de colonias de *E. coli* en agar MacConkey Lactosa, suplementado con ceftriaxona (CRO) a una concentración de 1 mg/L.



Figura 13. Test de sinergia positiva con discos de ceftazidima (CAZ), ceftriaxona (CRO) y amoxicilina ácido clavulánico (AMC) para detección fenotípica de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

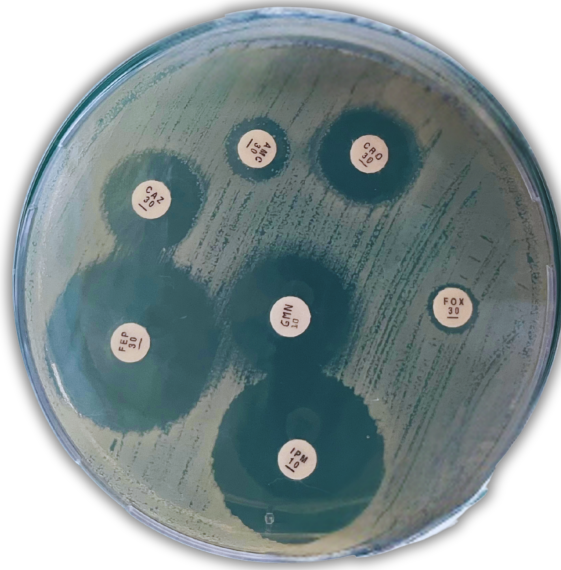


Figura 14. Antibiograma con resistencia a cefoxitin (FOX).

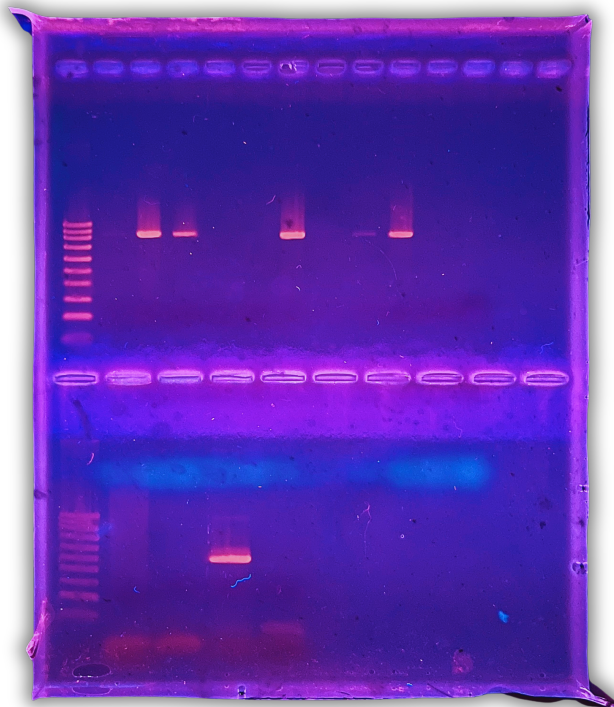


Figura 15. Corrida de electroforesis para genes *bla*_{CTXM-1} y *qnrB*.