



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

MEMORIA DE TÍTULO

MONOGRAFÍA

ANÁLISIS DE LAS INDICACIONES TERAPEÚTICAS PARA EL PIODERMA
CANINO POR *Staphylococcus pseudintermedius*

Natacha Patricia Russell Ortiz

Proyecto de Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Ciencias Clínicas

PROFESORA GUÍA: DRA. SONIA ANTICEVIC C.
Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias

Universidad de Chile

SANTIAGO, CHILE
2014

INTRODUCCIÓN

El pioderma canino corresponde a la contaminación bacteriana de la piel, siendo una de las patologías dermatológicas infecciosas más comunes en la clínica veterinaria (Gortel, 2013). El *Staphylococcus pseudintermedius* es el agente etiológico más común de esta enfermedad, siendo un patógeno oportunista zoonótico (Weese y van Duijkeren, 2010).

El pioderma canino generalmente se produce como consecuencia de causas subyacentes como heridas, ectoparásitos, enfermedades metabólicas y/o inmunológicas (Muller, *et al.*, 2001); por lo que tradicionalmente su manejo se ha basado en la identificación y tratamiento de éstas apoyado por una terapia antimicrobiana, ya sea sistémica y/o tópica.

Durante las últimas décadas los *staphylococcus* han mostrado una mayor resistencia a los antimicrobianos, especialmente a la meticilina, tanto en medicina humana como veterinaria (Cain, 2013). Actualmente, el tratamiento de las infecciones de la piel producidas por agentes resistentes a antimicrobianos constituye un verdadero desafío, limitando las opciones terapéuticas y obligando a los médicos veterinarios a incorporar nuevos enfoques de tratamiento contra el pioderma canino.

En esta revisión se analizarán las consecuencias del incremento en la prevalencia de *Staphylococcus pseudintermedius* meticilino resistente, las indicaciones para la prevención del desarrollo de la resistencia microbiana y el tratamiento del pioderma canino.

OBJETIVO GENERAL

Analizar y detallar las nuevas indicaciones terapéuticas para el pioderma canino.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Resumir el concepto científico del pioderma canino y sus diferentes tratamientos.
2. Describir el impacto de *Staphylococcus pseudintermedius* meticilino resistente y sus implicancias en la práctica clínica.
3. Plantear las nuevas recomendaciones terapéuticas para prevenir y tratar el pioderma canino causado por *Staphylococcus pseudintermedius* meticilino resistente.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

PIODERMA CANINO (PC)

El PC se define como la infección bacteriana de la piel producida por la interrupción en el equilibrio del ecosistema cutáneo, debido a la multiplicación bacteriana en la epidermis y/o invasión de la dermis (Ihrke, 1996). A nivel mundial el PC es una de las enfermedades de la piel más diagnosticada (Ihrke, 1996; Gortel, 2013), desconociéndose las razones que causan esta alta frecuencia en los caninos comparado a otros mamíferos. Se ha descrito que algunas características de la piel canina pueden ser responsables como factores potenciales, tales como un estrato córneo delgado y compacto, escasez de material lipídico intracelular, ausencia de un tapón epitelio-escamoso de lípidos en la apertura u ostium de los folículos y un pH relativamente elevado, dando lugar a una barrera epidérmica menos eficaz (Ihrke, 1996).

El PC se clasifica de acuerdo a tres criterios principales: 1) Según la profundidad de la infección en superficial y profundo; 2) el agente etiológico 3) si la causa es primaria o secundaria (Schroeder, *s.f.*). La gran mayoría de los PC son de la variedad superficial, siendo las infecciones bacterianas más comunes y también son los piodermas relativamente más sencillos de tratar. El pioderma superficial se caracteriza por la presencia de pápulas, pústulas, costras focales, collaretes epidérmicos, apariencia de “manto apolillado” y prurito. Los piodermas profundos son menos frecuentes y a menudo más difíciles de tratar. Los signos más comunes son furunculosis, celulitis, alopecia, exudado sanguinolento purulento, ulceraciones, fiebre y septicemia. La clasificación basada en la profundidad de la infección tiene gran importancia clínica debido a que a mayor profundidad de la lesión más agresivo debe ser el tratamiento de la enfermedad de base. También le permite al clínico evaluar el pronóstico y decidir la naturaleza, duración y dosis de la terapia antimicrobiana (Cobb *et al.*, 2005; Ihrke, 2007).

La clasificación etiológica se refiere al organismo patógeno implicado en la infección. La flora microbiana de la piel se compone de bacterias residentes y transientes, y el pioderma se desarrolla cuando existe un sobrecrecimiento o colonización por parte de algunas de ellas (Ihrke, 1996).

En el año 2005, el *Staphylococcus intermedius*, una especie coagulasa positivo conocido como el agente causal de la mayoría de los PC, fue reclasificado en tres especies genéticamente similares: *S. intermedius*, *S. pseudintermedius* y *S. delphini* (Bannoehr *et al.*, 2007), las cuales se reúnen en un grupo genéticamente homogéneo denominado *Staphylococcus intermedius* Group (SIG). Mediante el análisis de la secuencia del multilocus del SIG, se descubrió que el *S. pseudintermedius* era el agente etiológico más importante del PC y no el *S. intermedius*, como se solía creer (Fitzgerald, 2009), siendo responsable de más del 90% de los casos clínicos de PC (Casagrande Proietti *et al.*, 2012). El *S. pseudintermedius* pertenece a la flora residente normal de la piel y mucosas de perros, siendo aislado con frecuencia desde las uniones mucocutáneas orales, nasales, genitales y anales (May, 2006). *S. pseudintermedius* puede causar infecciones asociadas a pioderma, otitis, infecciones de las vías urinarias, heridas, infecciones post quirúrgicas y septicemia (van Duijkeren *et al.*, 2011; Cain, 2013). Se convierte en un agente patógeno cuando el equilibrio del ecosistema cutáneo se ve perturbado por los cambios en el microambiente. Estos trastornos de la superficie y ecosistema de la piel ocurren debido a enfermedades de base, tales como las dermatosis parasitarias, alérgicas y/o enfermedades metabólicas, las cuales provocan prurito, lamidos y auto traumatismo, favoreciendo la colonización de *S. pseudintermedius*. Estas condiciones subyacentes también predisponen a la aparición del PC debido a un compromiso del sistema inmune, facilitando las infecciones cutáneas (Ihrke, 2007). Por ello, la mayoría de los PC son clasificados esencialmente como secundarios (Rosser, 2000; Bryan *et al.*, 2012). El *S. pseudintermedius* ha sido aislado desde muchos animales incluyendo perros, gatos, caballos, aves, entre otros (Devriese *et al.*, 2005). Ocasionalmente coloniza la piel de humanos, confirmándose también como un patógeno zoonótico (Soedarmanto *et al.*, 2011).

El diagnóstico del pioderma se basa generalmente en la anamnesis y el examen físico del paciente debido a que posee lesiones características y bastante específicas, lo que hace relativamente fácil su diagnóstico. El diagnóstico diferencial debe considerar otras patologías dermatológicas tales como celulitis juvenil, pénfigo foliáceo, pododermatitis linfocítica-plasmocítica, reacciones adversas a medicamentos, pustulosis eosinofílica estéril, foliculitis y furunculosis eosinofílica nasal. Debido a esto, es importante confirmar

el diagnóstico con pruebas de laboratorio como examen citológico, raspados de piel, cultivo bacteriano y análisis de sensibilidad, y estudios histopatológicos (Gortel, 2013).

Actualmente, el tratamiento de PC tanto superficial como profundo corresponde al uso de antibióticos sistémicos y, por lo general, en combinación con una terapia tópica (Ihrke, 1996). En los PC superficiales con presencia de cocáceas los antibióticos sistémicos son seleccionados empíricamente, mientras que en los PC profundos y en los PC superficiales con presencia de bacilos, la terapia es seleccionada según el cultivo bacteriano y pruebas de sensibilidad microbiana o antibiograma. Las terapias antimicrobianas sistémicas de la piel necesariamente son de larga duración, esto más la selección empírica antimicrobiana hacen que los tratamientos resulten ineficaces por generar resistencia microbiana (Ihrke, 2007; De Lucia *et al.*, 2011).

PIODERMA CANINO CAUSADO POR *Staphylococcus pseudintermedius* RESISTENTES A METICILINA

La resistencia microbiana de los *staphylococcus* a la meticilina está mediada por el gen *mecA*, el que codifica la expresión alterada de una proteína de unión a penicilina (PBP2a), disminuyendo la afinidad a la penicilina (Lim y Strynadka, 2002). Los antibióticos penicilina y penicilina-like, normalmente impiden el crecimiento bacteriano mediante la inactivación de las transpeptidasas bacterianas, las que son necesarias para la síntesis del material de la pared celular. Como tal, la bacteria que expresa PBP2a puede catalizar la reacción de transpeptidación requerida para el entrecruzamiento de los peptidoglicanos, lo que permite la síntesis de la pared celular en presencia de antibióticos (Lim y Strynadka, 2002). La resistencia a la meticilina es de particular importancia porque la expresión de PBP2a confiere resistencia a todos los antibióticos β -lactámicos incluyendo penicilinas, cefalosporinas y carbapenemas (Cain, 2013). El gen *mecA* reside en el Staphylococcal cassette chromosome *mec* (*SCCmec*) y se puede transferir genéticamente tanto horizontal como verticalmente entre las diferentes especies de *staphylococcus* (Black *et al.*, 2009; van Duijkeren *et al.*, 2011; Casagrande Proietti *et al.*, 2012). Se cree que la difusión de los genes de resistencia a múltiples fármacos es posible debido a la transmisión horizontal de elementos genéticos móviles, los cuales son la fuerza impulsora para la generación de

nuevas variantes genéticas y fenotípicas, transmitiendo resistencia no solamente entre los *staphylococcus*, sino también con especies bacterianas no relacionadas, las que fueron previamente susceptibles a los antibióticos (Barlow, 2009).

El primer aislamiento documentado de *S. pseudintermedius* que contenía el gen de resistencia a meticilina *mecA* (MRSP), fue realizado en 1999 (Gortel, 1999). A partir de ese descubrimiento, las infecciones causadas por MRSP han sido cada vez más comunes. Aunque el uso de la meticilina está obsoleto y ya no se encuentra disponible comercialmente en muchos países, se continúa utilizando la sigla MRSP para nombrar las cepas de *staphylococcus* resistentes a antimicrobianos (van Duijkeren *et al.*, 2011). Actualmente se utiliza el antibiótico oxacilina para determinar la resistencia del *S. pseudintermedius*, ya que es un antibiótico de mayor estabilidad a las condiciones ambientales y de almacenamiento, posee mayor estabilidad *in vitro* y es más probable de detectar cepas multirresistentes (van Duijkeren *et al.*, 2011).

La resistencia a la meticilina con frecuencia fomenta la multirresistencia microbiana. Un estudio que analizó 70 perfiles de resistencia de *S. pseudintermedius*, demostró que el 100% de los aislamientos tenían un fenotipo de multirresistencia a los antimicrobianos. *S. pseudintermedius* exhibió resistencia simultánea a por lo menos cinco antibióticos, mientras que los aislados de MRSP eran simultáneamente resistentes a por lo menos nueve antimicrobianos (Casagrande Proietti *et al.*, 2012). Estudios sugieren que *S. pseudintermedius* puede adquirir genes de resistencia a los antimicrobianos a través de elementos genéticos móviles, los que pueden desempeñar un papel importante en la diseminación de la resistencia a múltiples antimicrobianos. Hoy en día existen reportes de altas tasas de resistencia a antimicrobianos no β -lactámicos, incluyendo: macrólidos, lincosamidas, tetraciclinas, fluoroquinolonas, sulfonamidas potenciadas y aminoglucósidos (Casagrande Proietti *et al.*, 2012; Cain 2013).

La prevalencia de las infecciones por MRSP en pacientes veterinarios ha aumentado considerablemente en la última década (van Duijkeren *et al.*, 2011). En los EE.UU. de Norteamérica a principios de la década del 2000, se realizaron dos grandes estudios retrospectivos en animales de compañía donde se documentó una prevalencia de MRSP de

15,6% (Jones *et al.*, 2001-2005) y 17% (Morris *et al.*, 2003-2004). En 2008 otro estudio documenta que casi el 30% de *S. pseudintermedius* aislados de perros en el laboratorio de bacteriología veterinaria de la Universidad de Tennessee fueron resistentes a la meticilina (Bemis *et al.*, 2009). Estudios realizados en Italia revelan también un aumento en la prevalencia de MRSP en caninos, documentando un aumento de un 2-9% en el año 2007 (Iurescia *et al.*, 2007); a un 21% en el año 2010 (De Lucia *et al.*, 2011). La prevalencia de MRSP en otros países consiste de: un 66,7% en perros con pioderma en Japón (Kawakami *et al.*, 2010); un 47,9% en animales sanos y animales con pioderma en China (Feng *et al.*, 2012); y un 7,4% en los casos de PC en Alemania (Ruscher *et al.*, 2009). A pesar de que la prevalencia de MRSP parece variar con las regiones geográficas, se observa una tendencia ascendente de ésta en la literatura científica.

IMPLICANCIAS DE LA RESISTENCIA A LA METICILINA

El uso empírico y/o indiscriminado de antibióticos sistémicos resulta en la aparición de patógenos resistentes (Rao, 1998; Okeke *et al.*, 1999). Se puede apreciar la gravedad de las implicancias de la resistencia microbiana a la meticilina en medicina veterinaria y humana en las palabras expuestas por la directora general de la Organización Mundial de la Salud (2013) cuando dijo que "...el mundo se enfrenta al fin de la medicina moderna tal como la conocemos...". La multiresistencia presentada por MRSP no solamente resulta en desafíos terapéuticos que los veterinarios tienen que resolver, sino que también genera factores de riesgo como la contaminación ambiental, transmisión nosocomial, riesgo profesional, problemas en la salud pública y problemas éticos. Por lo tanto, los veterinarios desempeñan un papel fundamental en la prevalencia de las infecciones por MRSP según el éxito o fracaso de los tratamientos de acuerdo a las decisiones terapéuticas que tomen (Cain, 2013).

Debido a que se ha descrito que más del 90% de los casos clínicos de PC son causados por *S. pseudintermedius*, sumado al uso empírico o indiscriminado de antibióticos sistémicos se genera la situación oportuna para la producción de cepas MRSP. Una vez que un PC es causado por MRSP, empieza un ciclo vicioso donde el tratamiento antibiótico empírico no funciona y favorece la persistencia del agente causal, permitiendo entonces más oportunidades de adquirir mutaciones u otros elementos transmisibles que aumentan su

repertorio de resistencia a múltiples antimicrobianos. En consecuencia, se limita aún más las opciones de tratamiento y aumenta la tasa de evolución a la resistencia microbiana impactando gravemente el área de la salud pública (Enright *et al.*, 2002).

La adquisición y/o el intercambio de material genético horizontal, en contraste con la transmisión vertical, no requiere que los microorganismos estén relacionados filogenéticamente, siendo comúnmente de diferentes especies. Sólo requieren estar inmersos en una misma población lo que fomenta la multiresistencia característica del MRSP (Casagrande Proietti *et al.*, 2012). En términos de evolución, esto significa que las bacterias no dependen de mutación al azar ni transmisión genética vertical para producir una variante del gen beneficioso. Una especie podría adquirir un gen ventajoso de otra especie y el proceso de la selección natural podría comenzar a actuar de inmediato, difundiendo la nueva variante a través de las generaciones futuras. Esto se podría extrapolar en el sentido de que cualquiera y eventualmente todas las bacterias pueden adquirir resistencia a los antibióticos (Hiramatsu *et al.*, 2001).

Los antibióticos orales utilizados habitualmente en la dermatología veterinaria son: eritromicina, clindamicina, trimetoprim-sulfadimetoxina, cefalexina, cefadroxilo, enrofloxacin, oxacilina, amoxicilina-ácido clavulánico y marbofloxacin (Ihrke, 2007). Los MRSP aislados generalmente presentan resistencia a casi todas las clases de antimicrobianos utilizados en medicina veterinaria (Ruscher *et al.*, 2009; Kadlec *et al.*, 2010; Perreten *et al.*, 2010; De Lucia *et al.*, 2011). En un estudio realizado por Casagrande Proietti *et al.*, (2012) de un total de 70 cepas de MRSP aisladas de perros con PC, sobre el 82% presentó resistencia a uno o más de los 15 antibióticos estudiados (Figura 1), donde también se ilustra que cepas de MRSP presentaban $\geq 82,7\%$ de resistencia a cada uno de los 15 antibióticos utilizados en este estudio, con la excepción de amikacina (58,6%). En este mismo estudio, luego de analizar 70 cepas de *S. pseudintermedius* de PC frente a un panel de 15 antibióticos, se evidenció que todas las cepas presentaban fenotipos de resistencia exhibiendo resistencia simultáneamente a un mínimo de cinco antibióticos. Aquellas cepas clasificadas como MRSP, presentaron resistencia simultáneamente a lo menos a nueve antibióticos. Esto significa que MRSP representa un inmenso desafío para la terapia antimicrobiana en medicina veterinaria debido a las limitadas opciones de tratamiento, que

en muchos casos terminará en fracasos terapéuticos. Además, la tentación de usar antimicrobianos que están restringidos sólo para uso humano y para las infecciones graves, plantea preguntas éticas y exige un control estricto del uso “extra etiqueta” de los antimicrobianos en la medicina veterinaria (Weese y van Duijkeren, 2010). Hoy en día existe un abuso en el uso de fármacos en medicina veterinaria que no están indicados para su uso en animales por las organizaciones reguladoras; lo mismo ocurre con los antimicrobianos, por lo que el médico veterinario se enfrenta a un problema ético al evaluar el uso de antimicrobianos reservados para su uso en infecciones en humanos, como última opción en el tratamiento de PC multirresistente.

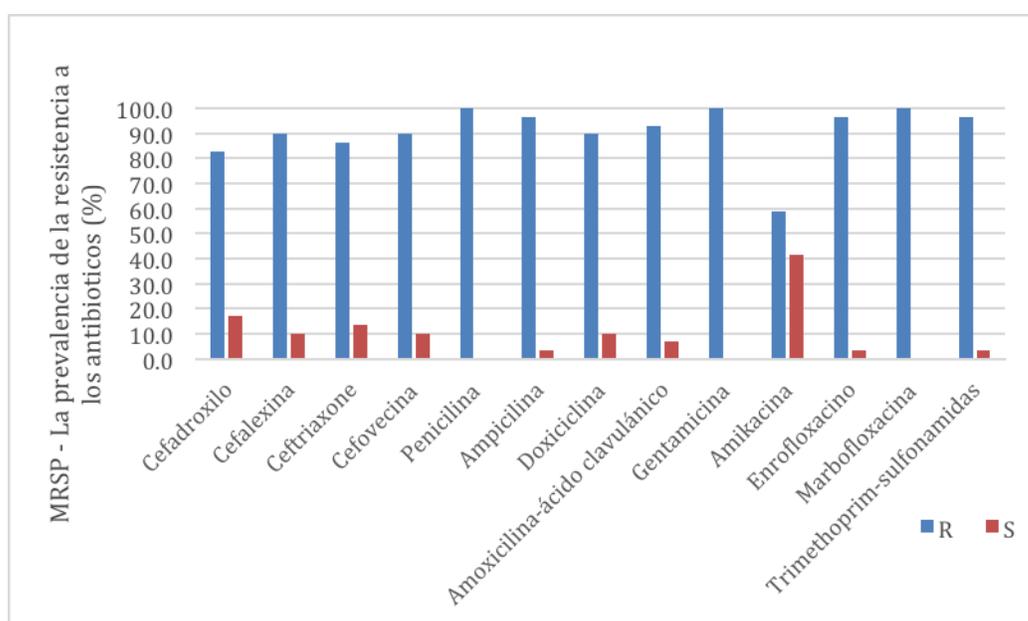


Figura 1. Prevalencia de la resistencia a los antibióticos entre los aislados MRSP. R = resistente; S = sensible. Adaptado de: Insertion sequence IS256 in canine pyoderma isolates of *Staphylococcus pseudintermedius* associated with antibiotic resistance, Vet Micro, Casagrande Proietti *et al.*, 2012.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PIODERMA CANINO POR MRSP

Los factores de riesgo para la adquisición de MRSP en animales han sido investigados en sólo unos pocos estudios veterinarios. En 2011 un estudio hecho por Huerta *et al.* encontró que perros urbanos que previamente habían recibido tratamiento con antimicrobianos sistémicos constituyeron el 95% de los casos positivos a MRSP. Un estudio japonés realizado en 2007 encontró que 17 de 57 (30%) perros positivos a MRSP multirresistente, también habían recibido tratamiento con agentes antimicrobianos en los seis meses previos

a la toma de muestras (Sasaki *et al.*, 2007), sugiriendo que el tratamiento antimicrobiano sistémico previo puede ser un factor de riesgo asociado a la adquisición de MRSP.

Actualmente, la colonización por *S. pseudintermedius* es poco frecuente en los humanos. En el año 2009, Hanselman *et al.* reportaron que luego de analizar una muestra de 242 propietarios de perros sólo un 0,4% fue MRSP positivo. Sin embargo, la transmisión zoonótica, tanto de *S. pseudintermedius* meticilina sensible (MSSP) como de MRSP, desde perros a seres humanos ha sido documentada en la literatura. Comparando la prevalencia de MRSP en dueños de perros sin PC y en dueños de perros con PC recurrente, la prevalencia de propietarios MRSP positivos aumenta de 0,4 a 14%, respectivamente (Frank *et al.*, 2009). Las lesiones del PC con discontinuidad de la piel y expuestas al medio ambiente también pueden ser factores de riesgo; otro estudio demostró que el 38,5% (6/13) de los propietarios de perros afectados con PC profundo fueron colonizados por *S. pseudintermedius*, en comparación con el grupo control (1/13) que no tuvo contacto con perros (Guardabassi *et al.*, 2004). Se determinó además que las cepas aisladas de los propietarios MRSP positivos eran las mismas cepas aisladas de sus perros, lo que sugiere un origen común y una eventual transmisión de *S. pseudintermedius* entre perros y sus cuidadores humanos (Guardabassi *et al.*, 2004; Hanselman *et al.*, 2009). Un estudio realizado entre 2009-2010, recopiló y analizó muestras recogidas de diversas clínicas veterinarias, su personal, mascotas, sus dueños y hogares en donde el último año habitó un paciente positivo a MRSP, reportó que entre un 0,6-6% de trabajadores de clínicas veterinarias fueron MRSP positivo (van Duijkeren *et al.*, 2011). En conjunto, estos datos indican que las personas en contacto con perros con manifestación clínica de la infección dermatológica con MSSP y MRSP están en mayor riesgo de ser colonizados o contaminados con estos agentes, en contraste con personas en contacto con perros clínicamente sanos o personas sin contacto con perros. Otro estudio realizado en los Países Bajos demostró que MRSP no sólo puede ser transmitido por el contacto entre animales domésticos y los seres humanos, sino que también por el medio ambiente y superficies inertes, tanto en los hogares como en clínicas veterinarias (van Duijkeren *et al.*, 2011).

La colonización por *staphylococcus* en perros es más frecuente que en humanos. Un estudio realizado en el Hospital Veterinario de la Universidad de Cordoba, España,

determinó que el 69,5% de los perros sanos y el 100% de los casos de PC fueron positivos a la presencia de *staphylococcus* (Huerta *et al.*, 2011), evidenciando la alta frecuencia de perros aparentemente sanos que son portadores de *staphylococcus* en piel y mucosas. Destaca así el potencial de propagación del microorganismo en el medio ambiente y de causar la enfermedad. En los EE.UU. de Norteamérica, un estudio que evaluó la contaminación concurrente del medio ambiente con la colonización humana y animal en 16 hogares, encontró que los entornos domésticos fueron positivos a MRSP incluso en ausencia de una colonización humana o animal subyacente, sugiriendo que un ambiente contaminado podría ser un factor de riesgo importante en la recolonización de las mascotas o de personas después del *clearance* natural o el tratamiento del *S. pseudintermedius* (Davis *et al.*, 2012).

La transmisión nosocomial de MRSP fue confirmada en un estudio realizado en los Países Bajos, donde seis pacientes (cinco perros y un gato), que habían sido sometidos a una cirugía en la misma clínica en un período corto de tiempo, presentaron lesiones postoperatorias infectadas con MRSP. Luego de obtener muestras ambientales y del personal de la clínica, se evidenció que 4 de 22 muestras ambientales y 4 de 7 muestras obtenidas del personal de la clínica, resultaron positivas para MRSP. Los aislados obtenidos estaban epidemiológicamente relacionados, por lo que se concluyó que tenían un origen común (van Duijkeren *et al.*, 2008). En consecuencia, son diversos los factores que pueden aumentar el riesgo de transmisión de MRSP nosocomial, como la contaminación de superficies inertes desde las personas que trabajan en las clínicas veterinarias, protocolos de desinfección con productos ineficaces frente a patógenos resistentes o la deficiente higiene en los recintos hospitalarios.

INDICACIONES PARA PIODERMA CANINO

El aumento en la prevalencia de la resistencia a la meticilina presenta retos significativos en el manejo clínico de las infecciones, en particular en PC. Debido a que la mayoría de los aislados de MRSP presentan además multirresistencia, las opciones terapéuticas son cada vez más limitadas, por lo que la terapia empírica con antibióticos sistémicos cada día es menos eficaz. Los fracasos terapéuticos del PC están asociados a (i) un inadecuado

diagnóstico, (ii) características de la piel y pelaje e (iii) incumplimiento del tratamiento por parte de los propietarios. Para prevenir los fracasos terapéuticos, contaminación ambiental y zoonosis, el médico veterinario es el único que está capacitado para analizar, identificar y manejar todas estas variables con el fin de disminuir las probabilidades de fracaso en el tratamiento de PC.

Procedimiento para un diagnóstico adecuado para PC

Para el correcto manejo del PC, el médico veterinario debe realizar un procedimiento diagnóstico que le permita la identificación certera frente a una larga lista de diagnósticos diferenciales que pueden confundirse con PC. Es imperativo no confundir las manifestaciones de infección bacteriana con otras condiciones de la piel, o bien omitir una posible enfermedad de base. Esto se puede prevenir asegurando un diagnóstico adecuado de PC basándose en una anamnesis exhaustiva, un examen físico completo, el uso de pruebas de diagnóstico complementarias y la correcta obtención de la muestra.

El PC debe ser diagnosticado a través de un examen citológico. Aún cuando es poco utilizado como prueba diagnóstica en piodermas, se recomienda su uso debido a que es una de las pruebas diagnósticas más útiles y rápidas para confirmar la presencia de bacterias (Gortel, 2013). En las muestras citológicas, una vez secados, fijados al portaobjeto y teñidos comúnmente utilizando Diff-Quik se debe analizar la morfología de las bacterias (cocáceas o bacilos) y el número de bacterias presentes. Las cocáceas suelen representar *S. pseudintermedius*, mientras que los bacilos son de menor frecuencia, a la vez que es más común encontrarlos en PC profundo (Gortel, 2013). En los perros sanos es frecuente encontrar microorganismos en el examen citológico, pero no debe superar dos bacterias por campo de inmersión (Gortel, 2013). Registrar el número de bacterias puede ser útil en la evaluación del progreso de la infección y de la eficacia del tratamiento, lo que puede ser facilitado utilizando una escala de valoración de las lesiones. Los gránulos de melanina -por su tamaño y forma- pueden confundirse con bacterias. Sin embargo, bajo un cuidadoso examen pueden ser descartados por su color marrón oscuro a negro.

La citología del PC también permite el examen celular, donde la inflamación neutrofílica es característica; en ausencia de ésta, la presencia de bacterias suele ser asociada con la

colonización superficial y no un PC (Gortel, 2013). En este caso, la relevancia clínica de las bacterias debe ser reconsiderada. Por el contrario, el hallazgo de bacterias intracelulares es altamente sugestivo de infección. Los neutrófilos asociados con la infección muestran cambios degenerativos incluyendo cariólisis y núcleos edematosos que tienden a perder su apariencia lobulada; los macrófagos suelen ser abundantes en pioderma profundo y los eosinófilos son comunes cuando hay además forunculosis (Gortel, 2013).

Al momento de diagnosticar PC, se debe identificar la existencia de la enfermedad de base, la cual debe ser tratada en forma concomitante con el tratamiento antimicrobiano del PC. Las enfermedades endocrinas en el perro comúnmente se manifiestan con lesiones dermatológicas que fácilmente se contaminan con *S. pseudintermedius*, debido a la inmunosupresión provocada por la enfermedad primaria. Los parásitos externos y las alergias que causan prurito y el auto-traumatismo producen lesiones en la piel que también pueden contaminarse. Tratar PC con antibióticos sin eliminar la causa primaria lleva a un fracaso en la terapia (Bryan *et al.*, 2012).

Una vez que el PC haya sido diagnosticado idealmente a través de un examen citológico y la enfermedad base fue identificada; el médico veterinario, antes de iniciar un tratamiento debe evaluar las múltiples variables de cada caso en forma individual para seleccionar el tratamiento adecuado para el PC.

Selección de una terapia adecuada para PC

Tradicionalmente, el manejo apropiado de PC requiere el uso de antibióticos sistémicos con o sin un tratamiento tópico coadyuvante. Los principios básicos para una terapia antibiótica sistémica exitosa incluyen la adecuada selección del antimicrobiano, dosis y duración del tratamiento, para garantizar así la cura y no sólo la remisión transitoria, lo que suele resultar en resistencia bacteriana (De Lucia *et al.*, 2011; Huerta *et al.*, 2011; Van Vlaenderen *et al.*, 2011; Cain, 2013; Gortel, 2013). Cuando sea necesaria la administración de antibióticos sistémicos debe realizarse un cultivo y antibiograma. Aun cuando son poco utilizados, se deben considerar como una herramienta necesaria al momento de seleccionar una terapia antimicrobiana sistémica, dada la multirresistencia asociada a MRSP (Cain, 2013; Gortel, 2013). Las técnicas utilizadas para la obtención de muestras para cultivos bacterianos

varían con el tipo de lesión presente donde, a excepción de algunos casos de pioderma profundo, la preparación aséptica de la piel antes de tomar la muestra no es indicada. En presencia de múltiples lesiones, estas pueden ser muestreadas con un mismo hisopo. Los resultados del cultivo siempre deben ser interpretados en conjunto con los resultados de la citología (Gortel, 2013). La selección de antimicrobianos inocuos, que no estén reservados para medicina humana, de costo apropiado para el propietario y que sean resistentes a β -lactamasas son factores importantes a la hora de decidir la terapia para el paciente. La duración del tratamiento en el caso de PC superficial debe ser de un mínimo de tres a cuatro semanas y únicamente se suspende posterior a una semana de la resolución de los signos clínicos. En el caso de PC profundo el tratamiento tiene una duración mínima de seis a ocho semanas y se suspende dos semanas posteriores a la resolución clínica del cuadro (Cain, 2013). Una resolución clínica de PC MRSP puede tardar más que la resolución clínica de PC MSSP. Esto puede deberse a la cronicidad de la infección y alteraciones patológicas secundarias de la piel, las cuales delimitan la llegada de una dosis terapéutica al sitio de infección y no necesariamente relacionándose a la virulencia de la cepa resistente (Cain, 2013).

El mal cumplimiento del tratamiento con antibióticos puede conducir a una respuesta inadecuada, aumento del riesgo de desarrollar resistencia bacteriana y un mayor riesgo de infecciones recurrentes (Maddison, 2008). Un estudio en los EE.UU. de Norteamérica, evaluó las consecuencias económicas del incumplimiento de los tratamientos antimicrobianos de PC y concluyó que los fracasos terapéuticos debido al no cumplimiento de las indicaciones de la terapia antimicrobiana oral corresponde a aproximadamente un 13,6% (Van Vlaenderen *et al.*, 2011). En este estudio, cuando el incumplimiento se consideró la causa del fracaso del tratamiento de PC con medicamentos por vía oral, la aplicación de antibióticos inyectables de largo plazo terapéutico fue más eficaz en comparación con la administración oral. Se utilizó cefovecina, una cefalosporina parenteral de larga duración generando un costo promedio inferior a \$376.74 USD, costo menor en comparación al uso de amoxicilina / ácido clavulánico con un costo de \$382.34 USD en perros de 25 kg (Van Vlaenderen *et al.*, 2011). La cefovecina, que se comercializa en ese país para el tratamiento de infecciones cutáneas y de tejidos blandos en perros y gatos, es el

primer antibiótico inyectable que en una dosis única garantiza el cumplimiento del tratamiento antimicrobiano de PC para los perros. Es importante señalar que las cefalosporinas de tercera y cuarta generación pertenecen a la última línea de defensa en las infecciones graves en medicina humana y, por lo tanto, no deben ser de primera elección en el tratamiento de PC. De esta manera se evitan los riesgos de incumplimiento de la administración diaria de los antibióticos por vía oral en los casos en que los propietarios no puedan llevar a cabo las indicaciones prescritas, ya que son físicamente incapaces de administrar los comprimidos y/o sus horarios no lo permiten. Independiente del uso de antibióticos sistémicos, siempre se deben indicar los tratamientos tópicos.

Al elegir una terapia tópica para prevenir o tratar pioderma es importante evaluar y abordar cada caso en forma individual. Los tratamientos tópicos proveen un contacto más directo con el organismo infeccioso, son menos tóxicos, reducen la duración del uso de antibióticos sistémicos, alivian los signos asociados con PC y actualmente exhiben poca resistencia microbiana (Mueller, 2008; Lio y Kaye, 2009). Cabe recordar que el tiempo de contacto, la actividad residual, el principio activo y vehículo del medicamento elegido son factores importantes a considerar para lograr una terapia exitosa; además se recomienda usar una combinación de productos tópicos, por ejemplo, baños antisépticos seguidos con una aplicación de cremas antimicrobianas (Mueller, 2008; Jeffers, 2013).

Los champús antimicrobianos son ideales en los casos de PC en perros de pelo corto; si el pelaje es largo, se debe cortar antes de iniciar el tratamiento (Jeffers, 2013). Los champús no solamente sirven para reducir la población bacteriana cutánea, sino que también para eliminar los residuos de tejido, evitar la formación de costras y facilitar que el ingrediente activo tome contacto directamente con el microorganismo (Mueller, 2008). Idealmente los baños deben realizarse con la mayor frecuencia posible, incluso a diario si la infección es grave, debiendo dejar actuar durante 10-15 minutos. Una vez que la condición ha respondido a la terapia, la frecuencia se puede reducir en el tiempo a baños cada 7 a 14 días (Mueller, 2008; Jeffers, 2013). Una ventaja es que los champús se pueden utilizar en tratamientos de largo plazo y como profilaxis en perros que sufren de PC recurrentes, sin muchos efectos colaterales. Medicamentos tópicos en forma de pomadas y ungüentos

deben aplicarse dos veces al día, idealmente en momentos de distracción para evitar que sea removido por el lamido, permitiendo un tiempo suficiente de contacto (Jeffers, 2013).

El peróxido de benzoilo, clorhexidina y lactato de etilo son champús de elección para PC (Jeffers, 2013). El peróxido de benzoilo está indicado para la profilaxis y terapia tanto de los piodermas superficiales como profundos y debe ser preparado en una concentración de 2,5–3%. Al tomar contacto con la piel se reduce a ácido benzoico, su actividad antimicrobiana se basa en su poder oxidante que interrumpe la membrana de la pared celular y disminuye el pH de la piel, resultando en un entorno poco favorable para la colonización microbiana oportunista (Mueller, 2008).

La clorhexidina es un antiséptico potente cuya presentación comercial es en solución al 2-3%, siendo ésta última la más eficaz. Su propiedad bactericida la realiza mediante la coagulación de proteínas citoplasmáticas bacterianas causando muerte celular. Las ventajas de la clorhexidina incluyen acción residual sobre la piel relativamente prolongada y se puede utilizar en terapias de largo plazo, debido a que no es tóxico y no causa irritación (Jeffers, 2013).

El lactato de etilo se prepara al 10% y su mecanismo de acción se ejerce cuando se hidroliza en etanol y ácido láctico sobre la piel, resultando en efectos tanto bacteriostáticos como bactericidas. Su principal ventaja es que es soluble en lípidos y penetra en todos los estratos de la piel, incluyendo los folículos pilosos y las glándulas sebáceas (Jeffers, 2013).

Existen también cremas y pomadas antimicrobianas las cuales están indicadas para tratar las lesiones localizadas y de menor tamaño. Mupirocina al 2% (ácido pseudomónico) es un potente antibiótico tópico con efecto bacteriostático y bactericida. No está formulado para uso en superficies mucosas y su uso está contraindicado en lesiones muy extensas debido a que está formulado en una base de polietilenglicol, que cuando se absorbe en grandes cantidades suele ser nefrotóxico. Por lo anterior, se debe evitar el lamido y su uso debe ser controlado. El ácido fusídico inhibe la síntesis de proteína bacteriana y es un bactericida. La mupirocina y el ácido fusídico están indicados en el tratamiento tópico tanto de PC profundo como superficial, por su mayor capacidad de penetración a través de la piel. La amikacina tópica al 1% se utiliza para el tratamiento tópico de otitis y tiene una baja

incidencia de irritación. El potencial efecto nefrotóxico de la amikacina se minimiza con el uso tópico, en contraste con su uso sistémico en el tratamiento de PC (Jeffers, 2013).

En perros con lesiones muy extensas y/o difusas se puede utilizar baños con hipoclorito de sodio, más comúnmente conocido como 'cloro'. Se prepara al 0,0025% (2,5 ml de cloro/l de agua) ya que en esta concentración elimina entre un 99,94 a 100% de *S. aureus* resistentes a la meticilina in vitro después de 10 minutos de contacto por lo que se recomienda su uso para tratar y prevenir el PC. Es un tratamiento extremadamente económico, eficaz y lleva un bajo riesgo de irritación de la piel. El cuerpo del animal se debe sumergir en esta solución durante 10 minutos y luego se recomienda bañar el perro con champú para evitar un blanqueamiento de la capa o su entorno circundante. Se etiqueta para el uso diario como un producto de cuidado de lesiones, pero también se puede utilizar por lo menos una vez al día para el tratamiento de infecciones bacterianas superficiales y profundas de la piel como un adjunto a un champú antibacteriano (Jeffers, 2013).

Manejos para prevenir la transmisión de Staphylococcus pseudintermedius

Hoy en día el PC es considerado una enfermedad zoonótica de importancia, ya que muchos casos son causados por bacterias resistentes a antimicrobianos que se utilizan en medicina humana; la prevención de la transmisión de MRSP es una etapa clave junto con un correcto diagnóstico y tratamiento adecuado, en las que el veterinario vela por la salud animal y por la salud pública.

A pesar de no existir directrices estandarizadas para prevenir la diseminación de MRSP en medicina veterinaria, los trabajadores de las clínicas veterinarias tienen que estar al tanto del riesgo potencial de la transmisión zoonótica y nosocomial de MRSP para ejercer un rol activo en la prevención de la transmisión de las mismas. Una práctica higiénica estricta, es uno de los factores más importantes para controlar la transmisión de MRSP; uno de los manejos recomendados es el lavado de las manos antes de el manejo y al término de la atención de pacientes afectados. Otra práctica es mantener cubiertas las lesiones del paciente, asegurar una buena desinfección del entorno, de la ropa de cama y de los caniles con desinfectantes comunes (Weese *et al.*, 2010; Davis *et al.*, 2012; Cain, 2013). Para determinar y cuantificar los problemas de salud pública de MRSP además de estandarizar

medidas de control para la prevención de la transmisión e infecciones provocadas por MRSP, se necesita efectuar estudios clínicos, epidemiológicos, y microbiológicos en profundidad.

En conclusión, los médicos veterinarios no sólo deben preocuparse de lograr un manejo exitoso del PC, sino también fomentar la prevención de la resistencia microbiana a través de un diagnóstico acertado y con la utilización de las recomendaciones prescritas. Además, los médicos veterinarios deberían asumir un rol proactivo en capacitar o educar al personal de la clínica veterinaria y a los propietarios de animales con PC de los riesgos asociados con el PC y MRSP; enseñando las técnicas higiénicas para prevenir o reducir la diseminación de MRSP.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Se consideró como bibliografía apta para esta actualización, aquella que provenga de libros y publicaciones científicas especializadas en dermatología y medicina veterinaria; con no más de diez años de antigüedad, ya sea en formato digital o papel.

Con respecto a la obtención de antecedentes históricos sobre el tema tratado, no se limitó la antigüedad de libros o publicaciones especializadas.

Método

a) Recopilación de antecedentes:

En primer lugar, se recopilaron antecedentes sobre el pioderma canino, su tratamiento y las infecciones resistentes a meticilina, con la finalidad de comprender con mayor facilidad los nuevos desafíos asociados al tratamiento del pioderma canino; así como también las demandas de nuevas terapias asociadas a esta enfermedad, profundizando de esta forma, la revisión bibliográfica presentada en esta monografía. Luego, se recopiló información actualizada sobre las nuevas terapias de pioderma canino profundizando en las indicaciones para que éstas se ejecuten de buena forma por médicos veterinarios.

b) Organización de los antecedentes y estructuración de la monografía.

En la monografía la información recopilada se organizó en los siguientes temas:

1) Pioderma canino; 2) Terapia antimicrobiana para pioderma canino; 3) Meticilino resistencia en pioderma canino; 4) Implicancias de la Resistencia a la meticilina; 5) Indicaciones para pioderma resistente a meticilina en perros; y finalmente los manejos para prevenir la transmisión de *Staphylococcus pseudintermedius*.

BIBLIOGRAFÍA

- BANNOEHR, J.; BEN ZAKOUR, N.; WALLER, A.; GUARDABASSI, L.; VAN DEN BROEK, L.; THODAY, K.; FITZGERALD, J. 2007. Population genetic structure of the *Staphylococcus intermedius* group: insights into agr diversification and the emergence of methicillin-resistant strains. *J. Bacteriol* 189: 8685-8692.
- BARLOW, M. 2009. What Antimicrobial resistance has taught us about Horizontal gene transfer. *Met in Mol Biol* 532: 397-411.
- BEMIS, D.A.; JONES, R.D.; FRANK, L.A. 2009. Evaluation of susceptibility test breakpoints used to predict mecA-mediated resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from dogs. *J. Vet Diagn Invest* 21: 53-58.
- BLACK, C.C.; SOLYMAN, S.M.; EBERLEIN, L.L.; BEMIS, D.A.; WORON, A.M.; KANIA, S.S. 2009. Identification of a predominant multilocus sequence type, pulsed-field gel electrophoresis cluster, and novel staphylococcal chromosomal cassette in clinical isolates of mecA-containing, methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *Vet Microbiol* 139: 333-338.
- BRYAN, J.; FRANK, L.A.; ROHRBACH, B.W.; BURGETTE, L.J.; CAIN, C.L.; BEMIST, D.A. 2012. Treatment outcome of dogs with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus pseudintermedius* pyoderma. *Vet Dermatol* 23: 361-365.
- CAIN, C.L. 2013. Antimicrobial Resistance in Staphylococci in Small Animals. *Vet Clin Small Anim* 43: 19-40.
- CASAGRANDE PROIETTI, P.; BIETTA, A.; COLETTI, M.; MARENZONI, M.L.; SCORZA, A.V.; PASSAMONTI, F. 2012. Insertion sequence IS256 in canine pyoderma isolates of *Staphylococcus pseudintermedius* associated with antibiotic resistance. *Vet Microbiol*. 157: 376-382.
- COBB, M.A.; EDWARDS, H.J.; JAGGER, T.D.; MARSHALL, J.; BOWKER, K.E. 2005. Topical fusidic acid/betamethasone-containing gel compared to systemic therapy in treatment of canine acute moist dermatitis. *The Vet J* 169: 276-280.
- DAVIS, M.F.; IVERSON, S.A.; BARON, P.; VASSE, A.; SILBERGELD, E.K.; LAUTENBACH, E.; MORRIS, D. O. 2012. Household transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other staphylococci. *Lancet Infect Dis* 12: 703-716.
- DE LUCIA, M.; MOODLEY, A.; LATRONICO, F.; GIORDANO, A.; CALDIN, M.; FONDATI, A.; GUARDABASSI, L. 2011. Prevalence of canine methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a veterinary diagnostic laboratory in Italy. *Res in Vet Sci* 91: 346-348.

- DEVRIESE, L.A.; VANCANNEYT, M.; BAELE, M.; VANEECHOUTTE, M.; DE GRAEF, E.; SNAUWAERT, C.; CLEENWERK, C.; DAWYNDT, I.; SWINGS, P.; DECOSTERE, A.; HAESEBROUCK, F. 2005. *Staphylococcus pseudintermedius* sp. Nov., a coagulase-positive species from animals. Int J Syst. Evol Microbiol 55: 1569-1573.
- ENRIGHT, M.C.; ROBINSON, D.A.; RANDLE, G.; FEIL, E.J.; GRUNDMANN, H.; SPRATT, B.G. 2002. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 99 (11): 7687-7692.
- FENG, Y.; TIAN, W.; LIN, D.; LUO, Q.; ZHOU, Y.; YANG, T.; DENG, Y.; LIU, Y.; LIU, J. 2012. Prevalence and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in pets from South China. Vet Microbiol 160: 517-524.
- FITZGERALD, J.R. 2009. The *Staphylococcus intermedius* group of bacterial pathogens: species re-classification, pathogenesis and the emergence of methicillin resistance. Vet Dermatol 20: 490-495.
- FRANK, L.A.; KANIA, S.A.; KIRZEDER, E.M.; EBERLEIN, L.C.; BERNIS, D.A. 2009. Risk of colonization or gene transfer to owners of dogs with methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. Vet Dermatol 20: 496-501.
- GORTEL, K.; CAMPBELL, K.L.; KOKOMA, I.; WHITTEM, T.; SCHAEFFER, D.J.; WEISIGER, R.M. 1999. Methicillin resistance among staphylococci isolated from dogs. Am J Vet Res 60: 1526-1530.
- GORTEL, K. 2013. Recognizing Pyoderma, More Difficult than it May Seem. Vet Clin Small Anim 43: 17-19.
- GUARDABASSI, L.; LOEBER, M.; JACOBSON, A. 2004. Transmission of multiple antimicrobial-resistant *Staphylococcus intermedius* between dogs affected by deep pyoderma and their owners. Vet Microbiol 98: 23-27.
- HANSELMAN, B.A.; KRUTH, S.A.; ROUSSEAU, J.; WEESE, J.S. 2009. Coagulase positive staphylococcal colonization of humans and their household pets. Can Vet J 50: 954-958.
- HIRAMATSU, K.; CUI, L.; KURODA, M.; ITO, T. 2001. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Trends in Microbiol 9(10): 486-493.
- HUERTA, B.; MALDONADO, A.; GINEL, P.J.; TARRADAS, C.; GÓMEZ-GASCÓN, L.; ASTORGA, R.J.; LUQUE, I. 2011. Risk factors associated with antimicrobial resistance of staphylococci in canine pyoderma. Vet Microbiol 150: 302-308.

- IHRKE, 1996. Bacterial Skin Disease in the Dog A Guide to Canine Pyoderma. Bayer AG. Leverkusen, Germany. pp 1-17.
- IHRKE, 2007. Prurito. In: Tratado de Medicina interna veterinaria. 6^{ta} Ed. Elsevier Saunders. Madrid, España. pp 38-43.
- IURESCIA, M.; FRANCO, A.; DE EGIDIO, A.; CORDARO, G.; DI MATTEO, P.; SORBARA, L.; BUCCELLA, C.; CERCI, T.; ONORATI, R.; LORENZETTI, S.; FELTRIN, F.; IANZANO, A.; BATTISTI, A. 2007. Stafilococchi coagulasi positivi meticillino-resistenti in animali da compagnia la sorveglianza passiva nell area romana 2005-2007, IX Congresso Nazionale SI, Di, L.V, Roma. pp 78-79
- JEFFERS, J.G. 2013. Topical Therapy for Drug-Resistant Pyoderma in Small Animals. Vet Clin Small Anim 43: 41-50.
- JONES, R.D.; KANIA, S.A.; ROHRBACH, B.W. 2007. Prevalence of oxacillin and multidrug resistant staphylococci in clinical samples in dogs: 1,772 samples (2001-2005). J Am Vet Assoc 230: 221-227.
- KADLEC, K.; SCHWARZ, S.; PERRETTEN, V.; ANDERSSON, U.G.; FINN, M.; GREKO, C.; MOODLEY, A.; KANIA, S.A.; FRANK, L.A.; BEMIS, D.A.; FRANCO, A.; LURESCIA, M.; BATTISTIS, A.; DUIM, B.; WAGENAAR, J.A.; VAN DUIJKEREN, E.; WEESE, J.S.; FITZGERALES, J.R.; ROSSANO, A.; GUARDABASSI, L. 2010. Molecular analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* of feline origin from different European countries and North America. J Antimicrob chemother 65(8): 1826-1828
- KAWAKAMI, T.; SHIBATA, S.; MURAYAMA, N. 2010. Antimicrobial susceptibility and methicillin resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* and *Staphylococcus schleiferi* subsp. Coagulans isolated from dogs with pyoderma in Japan. J Vet Med Sci 72: 1615-1619.
- LIM, D.; STRYNADKA, N.C.L. 2002. Structural basis for the β -lactam resistance of PBP2a from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. [en línea]. <<http://byron.biochem.ubc.ca/pdf/44.pdf>> [consulta : 09-01-2013] .
- LIO, P.A.; KAYE, E.T. 2009. Topical antibacterial agents. Infect Dis Clin N Am 23: 945-963.
- MADDISON, J.E. 2008. Medication compliance in small animal practice. Insights Vet Med 6(3): 1-5.
- MAY, E.R. 2006. Bacterial skin diseases: current thoughts on pathogenesis and management. Vet Clin North Am Small Pract 36(1): 185-202.

- MORRIS, D.O.; ROOK, K.A.; SHOFER, F.S. 2006. Screening of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus schleiferi* isolates obtained from small companion animals for antimicrobial resistance: a retrospective review of 749 isolates (2003-2009). *Vet Dermatol* 17: 332-337.
- MUELLER, R. 2008. Topical dermatological therapy. **In**: Maddison, J.E.; Page, S.W.; Church, D.B. *Textbook of Small Animal Clinical Pharmacology*. 2nd Ed W.B. Saunders Elsevier Company Philadelphia pp 546-556
- MULLER, G.H.; SCOTT, D.W.; KIRK, R.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E. 2001. *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. pp 274-335.
- OKEKE, I.N.; LAMIKANRA, A.; EDELMAN, R. 1999. Socioeconomic and behavioral factors leading to acquired bacterial resistance to antibiotics in developing countries. *Emerg Infect Dis* 5: 18-27.
- PERRETEN, V.; KADLEC, K.; SCHWARZ, S.; ANDERSSON, U.G.; FINN, M.; GREKO, C.; MOODLEY, A.; KANIA, S.A.; FRANK, L.A.; MEMIS, D.A.; FRANCO, A.; LURESCIA, M.; BATTISTI, A.; DUIM, B.; WAGENAAR, J.A.; VAN DUIJKEREN, E.; WEESE, J.A.; FITZGERALD, J. R.; ROSSANO, A.; GUARDABASSI, L. 2010. Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 65(6): 1145-1154.
- RAO, G.G. 1998. Risk factors for the spread of antibiotic-resistant bacteria. *Drugs* 55: 323-330.
- ROSSER, E. 2000. Pustules and Papules. **In**: Ettinger, S y Feldman, E. *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 5th Ed W.B. Saunders Company Philadelphia pp 43-46.
- RUSCHER, A.; LÜBKE-BECKER, A.; WLEKLINSKI, C.G.; SOBA, A.; WIELER, L.H.; WALTHER, B. 2009. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from clinical samples of companion animals and equidae. *Vet Microbiol*. 136(1-2): 197-201.
- SASAKI, T.; KIKUCHI, K.; TANAKA, Y.; TAKANHASHI, N.; KAMATA, S.; HIRAMATSU, K. 2007. Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a veterinary teaching hospital. *J Clin Microbiol*. 45: 118-1125.
- SCHROEDER, H. s.f. Willow Park Veterinary. Canine Bacterial Pyoderma. [en línea]. <<http://www.virbac.co.za/sites/default/files/CPD%20Canine%20Bacterial%20Pyoderma.pdf>> [consulta : 15-01-2013]
- SOEDARMANTO, I.; KANBAR, T.; ULBEGI-MOHYLA, H.; HIJAZIN, M.; ALBER, J.; LAMMLER, C.; AKINEDEN, O.; WEISS, R.; MORITZ, A.; ZSCHOCK, M.

2011. Genetic relatedness of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) isolated from a dog and the dog owner. *Research in Vet Sci* 91: e25-e27.
- VAN DUIJKEREN, E.; CATRY B.; GREKO, C.; MORENO, M.A.; POMBA, M.C.; PYÖRÄLÄ, S.; RUŽAUSKAS, M.; SANDERS, P.; THRELFALL, E.J.; TORRENEDO, J. TÖRNEKE, K. 2011. Review on methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *J Antimicrob Chemother.* 66(12): 2705-2714.
 - VAN DUIJKEREN, E.; HOUWERS, D.J.; SCHOORMANS, A.; BROEKHUIZENSTINS, M.J.; IKAWATY, R.; FLUIT, A.C.; WAGENAAR, J.A. 2008. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus intermedius* between humans and animals. *Vet Microbiol* 128: 213-215.
 - VAN DUIJKEREN, E.; KAMPHUIS, M.; VAN DER MIJE, I.C.; LAARHOVEN, L.M.; DUIM, B.; WAGENAAR, J.A.; HOUWERS, D.J. 2011. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* between infected dogs and cats and contact pets, humans and the environment in households and veterinary clinics. *Vet Microbiol* 150: 338-343.
 - VAN VLAENDEREN, I.; POULSEN NAUTRUP, B.; GASPER, S.M. 2011. Estimation of the clinical and economic consequences of non-compliance with antimicrobial treatment of canine skin infections. *Prev Vet Med* 99: 201-210.
 - WEESE, S.J.; VAN DUIJKEREN, E. 2010. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *Vet Microbiol* 140: 418-429.