



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

**ASOCIACIÓN DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA CON EL
USO PREVIO DE ANTIBIÓTICOS SISTÉMICOS EN PERROS CON
PIODERMA**

Marcia Andrea Rojas Rivera

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

PROFESORA GUÍA: DRA. SONIA ANTICEVIC C.
Departamento de Ciencias Clínicas

SANTIAGO, CHILE
2019



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

**ASOCIACIÓN DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA CON EL
USO PREVIO DE ANTIBIÓTICOS SISTÉMICOS EN PERROS CON
PIODERMA**

Marcia Andrea Rojas Rivera

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

Nota Final:

| | NOTA | FIRMA |
|---|-------|-------|
| Profesora Guía: Dra. Sonia Anticevic C. | | |
| Profesora Correctora: Dra. Loreto Muñoz A. | | |
| Profesora Correctora: Dra. Lissette Lapierre A. | | |

SANTIAGO, CHILE
2019

AGRADECIMIENTOS

Al finalizar este proceso, quiero agradecer a todas las personas que han contribuido en la realización de este trabajo. En primer lugar, quiero agradecer a la Dra. Sonia Anticevic, mi profesora guía. Su apoyo ha sido fundamental, desde que comencé a hacer la tutoría en dermatología en los primeros años de pregrado hasta finalizar este proceso. Fue la primera que creyó en mí, apoyándome de manera personal y profesional, alentándome a seguir cada vez que comenzaba a decaer cuando todo parecía complicado e imposible, al igual que las doctoras Loreto Muñoz y Paola Ledesma, quienes siempre han confiado en mí, en las que siempre he encontrado una palabra de aliento y de las cuales he aprendido infinitamente.

También agradezco al equipo del Hospital Clínico Veterinario Bilbao (RAV), por impulsarme a cerrar este ciclo, en especial a los doctores Patricio Faúndez, Daniela Bonifaz y Daniela Mendiz por sus consejos y apoyo.

A mi madre, que sin su apoyo no habría logrado ser la persona que soy ahora y que gracias a su apoyo y dedicación logré terminar esta carrera. Infinitas gracias a mis hermanos Max, Valeriano y Francisca, por su cariño, paciencia y apoyo incondicional.

Además, quiero agradecer a todas las personas que de manera directa o indirecta fueron partícipes de este trabajo. A mis amigos y colegas Pía, Matías, Vale, Gisse, Rocío, Jocelyn, Cristi, Erika, por toda su ayuda en este proceso. A las Dras. Mariela Goich y María Paz Iturriaga, quienes siempre me impulsaron a avanzar y finalizar este ciclo. A mis amigos Núria, Álvaro, Ann, Indre y Felipe, por su amistad, cariño y ayuda. Al Dr. Pedro Zolezzi y Daniela Correa, por ayudarme a retomar y finalizar esta tesis. A Daniela Sepúlveda, por su apoyo y orientación en la última etapa.

Finalmente, agradecer a todos los animalitos que se han cruzado en mi camino a lo largo de estos años, quienes me han enseñado y llenado mi vida de luz con su presencia. A los que me siguen acompañando y a los que partieron antes, esto es para ustedes. En especial para Peque Baby, que su amor fue tan grande que fue capaz de esperar a verme finalizar este proceso para partir tranquilo. Un beso al cielo mi pequeño.

DEDICATORIA

A Emilio Lillo, mi más lindo que el sol.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| RESUMEN | 5 |
| ABSTRACT..... | 6 |
| INTRODUCCIÓN..... | 7 |
| REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA..... | 8 |
| PIODERMA CANINO..... | 8 |
| • Clasificación del pioderma..... | 9 |
| • Diagnóstico y tratamiento del pioderma..... | 10 |
| GÉNERO <i>Staphylococcus</i> | 11 |
| RESISTENCIA ANTIMICROBIANA..... | 12 |
| HIPÓTESIS..... | 17 |
| OBJETIVO GENERAL..... | 17 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 17 |
| MATERIAL Y MÉTODO..... | 18 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 21 |
| Enfermedades asociadas con la presentación de pioderma canino..... | 22 |
| Lesiones cutáneas asociadas al pioderma canino..... | 23 |
| I. Perros con pioderma que usaron antimicrobianos sistémicos | 24 |
| - Bacterias aisladas de los cultivos..... | 24 |
| - Perfiles de resistencia y cepas bacterianas aisladas..... | 25 |
| - Tratamientos antimicrobianos..... | 28 |

| | |
|--|-----------|
| II. Perros con pioderma que no usaron antimicrobianos sistémicos..... | 29 |
| - Bacterias aisladas de los cultivos..... | 29 |
| - Perfiles de resistencia y cepas bacterianas..... | 31 |
| Asociación entre el uso de antibióticos sistémicos previos y la resistencia antimicrobiana en perros con pioderma..... | 33 |
| CONCLUSIONES..... | 35 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 36 |

INDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| TABLA N°1. Enfermedades asociadas con la presentación de pioderma en perros atendidos en la consulta veterinaria GEV entre enero del 2015 a diciembre del 2017..... | 23 |
| TABLA N°2. Lesiones cutáneas de los perros con pioderma atendidos en la consulta veterinaria GEV entre enero del 2015 a diciembre del 2017..... | 24 |
| TABLA N°3. Bacterias aisladas de los cultivos de perros con pioderma con tratamiento previo antimicrobiano, atendidos en la consulta veterinaria GEV entre enero del 2015 a diciembre del 2017..... | 25 |
| TABLA N°4. Perfiles de resistencia y cepas bacterianas aisladas de perros con pioderma con tratamiento previo antimicrobiano sistémico, atendidos en la consulta veterinaria GEV entre enero del 2015 a diciembre del 2017..... | 27 |
| TABLA N°5. Tratamientos antimicrobianos sistémicos previos al diagnóstico bacteriológico de casos de perros con pioderma, atendidos en la consulta veterinaria GEV entre enero del 2015 a diciembre del 2017..... | 29 |
| TABLA N°6. Bacterias aisladas de los cultivos de perros con pioderma sin tratamiento previo antimicrobiano sistémico, atendidos en la consulta veterinaria GEV entre enero del 2015 a diciembre del 2017..... | 30 |
| TABLA N°7. Perfiles de resistencia y cepas bacterianas aisladas de perros con pioderma sin tratamiento previo antimicrobiano sistémico, atendidos en la consulta veterinaria GEV entre enero del 2015 a diciembre del 2017..... | 32 |

TABLA N°8. Resultados de la asociación entre el uso de antibióticos sistémicos previo y la resistencia antimicrobiana en perros con pioderma atendidos en la consulta veterinaria GEV entre enero del 2015 a diciembre del 2017.....34

TABLA N°9. Resultados de la asociación entre el uso de antibióticos sistémicos previo y los resultados de resistencia o multirresistencia antimicrobiana en perros con pioderma, atendidos en la consulta veterinaria GEV entre enero del 2015 a diciembre de 2017.....34

RESUMEN

El pioderma es una infección bacteriana de la piel y es una de las causas más comunes de consulta veterinaria de animales pequeños. Su tratamiento generalmente es empírico y prolongado, lo que adquiere relevancia por el eventual mal uso de antibióticos sistémicos, que además de llevar a las recidivas de la patología, constituye un problema de salud pública al contribuir en la generación de resistencia antimicrobiana.

El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre el uso previo de antibióticos sistémicos y la resistencia antimicrobiana en perros con pioderma atendidos en el Grupo de Especialidades Veterinarias (GEV) en el período comprendido entre los años 2015 al 2017.

Del total de perros con diagnóstico clínico, citológico y bacteriológico de pioderma, 42% de ellos utilizaron antibióticos sistémicos de forma previa al cultivo, mientras que un 58% no fue tratado con terapia antimicrobiana sistémica.

Con respecto a los cultivos registrados, un 66% correspondió a muestras polimicrobianas, predominando *Staphylococcus* coagulasa positivo (SCP) como el agente bacteriano de mayor aislamiento, en un 70% de los perros. Los antimicrobianos que fueron utilizados previamente, ya sea como monoterapia o combinados, correspondieron a enrofloxacin (80,95%), cefadroxilo (57,14%) y amoxicilina más ácido clavulánico (47,6%).

Los resultados de este estudio permiten concluir que no hay asociación entre el uso de antibióticos sistémicos en la presentación de resistencia y multirresistencia antimicrobiana (MDR) en perros con pioderma. Sin embargo, el 88% de cepas MDR observadas en estos cultivos, independiente del uso de antimicrobianos, podría deberse a la gran cantidad de muestras polimicrobianas reportadas en esta investigación, las cuales contaban con un mismo perfil de resistencia.

Palabras clave: *Staphylococcus* coagulasa positivo, SCP, pioderma, resistencia antimicrobiana, multirresistencia, MDR, antimicrobianos, polimicrobianos.

ABSTRACT

Pyoderma is a bacterial infection of the skin and it is one of the most common causes of veterinary consultation of small animals. Its treatment is usually empirical and prolonged, which becomes relevant due to the eventual misuse of systemic antibiotics, which, in addition to leading to recurrence of the pathology, constitutes a public health problem by contributing to the generation of antimicrobial resistance.

The objective of this study was to determine the association between the previous use of systemic antibiotics and antimicrobial resistance in dogs with pyoderma treated in the Group of Veterinary Specialties (GEV) in the period from 2015 to 2017.

Of the total dogs with clinical, cytological and bacteriological diagnosis of pyoderma; 42% of them used systemic antibiotics before growing the culture and antibiogram, while 58% did not treated with systemic antimicrobial therapy.

With respect to the cultures, 66% corresponded to polymicrobial samples, with coagulase positive *Staphylococcus* (CPS) prevailing as the bacterial agent of greater isolation, with 70% of dogs. The antimicrobials most used previously by the dogs analyzed in this study, either as monotherapy or combined, corresponded to enrofloxacin (80.95%), cefadroxil (57.14%) and amoxicillin combined with clavulanic acid (47.6%).

The results of this study allow us to conclude that there is no association between the use of systemic antibiotics and the presentation of antimicrobial resistance (MDR) in dogs with pyoderma, but nevertheless, of 88% of MDR strains observed in these cultures, independent of the use of antimicrobials, could be due to the large number of polymicrobial samples reported in this investigation, which had the same resistance profile.

Key words: *Staphylococcus* coagulase positive, SCP, pyoderma, recurrence, antimicrobial resistance, MDR, antimicrobial, polymicrobial.

INTRODUCCIÓN

El pioderma es una de las enfermedades más comunes de la piel en perros y corresponde a una infección bacteriana causada por la exacerbación de microorganismos pertenecientes a la microbiota normal de la piel, principalmente bacterias del género *Staphylococcus*.

Esta patología constituye uno de los principales motivos de prescripción de antibióticos, tratamiento que suele ser empírico y prolongado. Sin embargo, debido al creciente aumento de la resistencia antimicrobiana, que constituye un problema de salud pública, es fundamental utilizar los antibióticos de forma responsable. En medicina humana ha aumentado exponencialmente durante los últimos años, publicándose numerosos estudios que dan cuenta de la preocupación a nivel mundial de esta problemática y estableciéndose estrategias para abordarla. En medicina veterinaria, el panorama internacional no difiere de esta situación, ya que se han publicado reportes de cepas de *Staphylococcus* resistentes a antimicrobianos aislados desde mascotas, con el potencial riesgo zoonótico que esto conlleva.

Las publicaciones actuales señalan que el uso de antibióticos sistémicos en perros con pioderma está asociado significativamente con el aumento de la resistencia antimicrobiana. Por lo tanto, basándose en este hecho, este estudio pretende describir la asociación de los perfiles de bacterias aisladas y su caracterización de sensibilidad en muestras de perros con pioderma recurrente tratados con antimicrobianos sistémicos de forma empírica con respecto a aquellos perros que no tuvieron tratamiento antibiótico sistémico, ya sea porque usaron solo terapia tópica o bien, porque era el primer episodio de la patología.

Lo anterior, fue llevado a cabo con los antecedentes recabados de casos clínicos atendidos en la Clínica “Grupo de Especialidades Veterinarias” (GEV) durante el período comprendido entre los años 2015 y 2017.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

PIODERMA CANINO

El pioderma se define como una infección bacteriana de la piel, correspondiendo a cualquier lesión que afecte al folículo piloso y que vaya acompañado de secreción purulenta. Es una de las enfermedades dermatológicas más frecuentes en perros, siendo una de las principales causas de consulta veterinaria. (Cavalcanti & Coutinho, 2005; Gortel, 2013; Maier, 2015).

Si bien, los caninos, así como el resto de los animales, cuentan con una microbiota constituida por una población de microorganismos saprófitos, que se mantiene latente y en permanente equilibrio, existen poblaciones de microorganismos transitorios y otra de microorganismos patógenos, los cuales proliferan debido a la alteración de la inmunidad cutánea (Ihrke, 2000).

El responsable de aproximadamente el 84% de los casos de pioderma corresponde a *Staphylococcus pseudointermedius* (Weese y Van Duijkeren, 2010; Miller *et al.*, 2013). Esta bacteria vive normalmente en la piel del perro sano, encontrándose en mayor cantidad en las uniones mucocutáneas y oral. Cuando se altera la inmunidad cutánea, producto de una patología primaria pruriginosa, tales como desórdenes alérgicos o endocrinos, se genera la interrupción de esta barrera por los constantes lamidos del perro, facilitando su proliferación y exacerbación. De esta forma, los microorganismos que forman parte de la microbiota normal, se convierten en patógenos oportunistas al invadir el estrato córneo y/o los folículos pilosos y se distribuyen al resto del cuerpo (Miller *et al.*, 2013; Maier, 2015).

Clasificación pioderma (Ihrke,1996; Miller *et al.*, 2013)

En el año 1996, Ihrke clasificó el pioderma según profundidad y según presentación clínica, clasificación que se sigue utilizando en la actualidad.

1. **Según la causa (primaria o secundaria).** Los piodermas secundarios son los más comunes y se desarrollan a partir de alguna anormalidad cutánea, inmunológica o metabólica, tales como desórdenes alérgicos, seborreicos o foliculares, hipotiroidismo e hiperadrenocorticismismo entre las más comunes. Se caracterizan por responder lenta o pobremente al tratamiento cuando la causa de fondo es ignorada y tienden a responder una vez que esta sea resuelta. Por otra parte, reconocer los piodermas primarios es más complicado, ya que se desarrollan en pieles sanas, por lo que no es común encontrar anormalidades que expliquen la infección. El único que se podría clasificar como tal sería el pioderma profundo del pastor alemán, ya que el resto siempre tiene una causa de base.
2. **Según la profundidad de la infección (superficial o profundo).** Esta clasificación es de acuerdo al grado de profundidad de la infección respecto a las diferentes capas de la piel. Los piodermas superficiales son infecciones bacterianas que involucran la epidermis y el epitelio folicular. Dentro de este grupo tenemos el impétigo, el pioderma mucocutáneo, la foliculitis bacteriana superficial y la dermatofilosis. En los piodermas profundos, la infección se extiende por debajo de los folículos pilosos, invadiendo dermis y tejido subcutáneo. Éstas nunca ocurren espontáneamente, por lo general son la continuación de piodermas superficiales y siempre estarán asociadas a una causa primaria de infección que debe ser identificada para lograr un tratamiento exitoso. Dentro de la clasificación de los piodermas profundos se encuentran la foliculitis profunda, la furunculosis y la celulitis; la foliculitis y furunculosis: traumática, la nasal, la del mentón, la podal y la del pastor alemán; la furunculosis acral por lamido; la celulitis anaeróbica y los abscesos subcutáneos.

Las lesiones cutáneas varían según la profundidad de la afección. Las lesiones primarias son máculas, pápulas, pústulas, nódulos y ronchas. Por otra parte, las lesiones secundarias se generan en respuesta de la evolución de las anteriores y comprenden a: escamas, costras, erosiones, úlceras, collaretes epidérmicos, comedones, excoriaciones, liquenificación e hiperpigmentación (Miller *et al.*; 2013).

Diagnóstico y tratamiento del pioderma

El diagnóstico se basa generalmente en la anamnesis y el examen físico del paciente, debido a que posee lesiones características y bastante específicas, como las que se señalaron anteriormente (Foster, 2012; Miller *et al.*, 2013). Sin embargo, es importante confirmar este diagnóstico, principalmente con citología y cultivo bacteriano (Gortel, 2013). La citología es una herramienta que permite discriminar si lo observado en la presentación clínica se trata de una infección verdadera o sólo bacterias cocáceas propias de la piel. Es fundamental que el diagnóstico del pioderma esté enfocado en la identificación y control del agente para tener un tratamiento exitoso y así evitar el uso indiscriminado de antimicrobianos (Ihrke, 2000).

Con respecto al tratamiento, es importante señalar que no se recomienda el tratamiento antimicrobiano sistémico y el objetivo es hacer un uso óptimo de ellos, debido al aumento de la resistencia antimicrobiana tanto en medicina humana como veterinaria, así como el aumento de *S. pseudointermedius* resistente a metilina (SPRM). Es por eso que el grupo de la sociedad internacional de enfermedades infecciosas de animales de compañía, con la ayuda de las escuelas de dermatología veterinaria europea y americana, han elaborado una guía de tratamiento para la foliculitis bacteriana superficial, una de las presentaciones más comunes de pioderma canino, en donde se señala que la primera medida terapéutica es la tópica, que se basa principalmente en la realización de baños con productos antisépticos como la clorhexidina y el uso de cremas antisépticas o antimicrobianas si las lesiones son localizadas (Hillier *et al.*, 2014).

Por otra parte, si es necesario utilizar terapia sistémica, ya sea por la extensión de las lesiones o porque no se obtuvo resultados con la terapia tópica, se deben usar los antimicrobianos

según la clasificación que plantea este grupo de estudio. Los fármacos sistémicos se clasifican en tres niveles. Los fármacos del primer nivel serían usados cuando el diagnóstico es claro y no existen factores de riesgo para el desarrollo de resistencia antimicrobiana (uso empírico según citología en donde se evidencia solo la presencia de cocáceas). Estos fármacos corresponderían a los betalactámicos, siendo la amoxicilina más ácido clavulánico el más utilizados, además de cefalosporinas de tercera generación. En caso contrario, en que la citología nos muestra la presencia de bacilos, se utilizarían fármacos de nivel dos y para ello es obligatorio realizar cultivo y antibiograma. En este nivel se encuentran las tetraciclinas, fluoroquinolonas, aminoglucósidos entre otros. En el nivel tres se incluyen fármacos reservados para infecciones altamente resistentes, como la vancomicina; su uso no es recomendable y cuando sean necesarios, deben utilizarse tras consulta con un especialista (Hillier *et al.*, 2014).

GÉNERO *Staphylococcus*

El género *Staphylococcus* está constituido por una variedad de especies que forman parte de la microbiota normal de la piel y mucosas de los animales y del hombre, pero también patógenos oportunistas de variable relevancia (Wedley *et al.*, 2014; Weese y Van Duin, 2010). Los estafilococos son bacterias Grampositivas, cocáceas, que miden alrededor de 1 micrómetro de diámetro, inmóviles, anaerobias facultativas y fermentadoras de glucosa (Zakour *et al.*, 2008).

En el año 1976 fue descrito *Staphylococcus intermedius* por Hájek y fue considerado por varios años como la principal especie estafilocócica del perro. Sin embargo, a través de técnicas de identificación molecular se logró determinar que las cepas antes identificadas como *S. intermedius* consistían en tres especies diferentes: *S. intermedius*, *S. pseudointermedius* y *S. delphini*; y que conforman el grupo de *Staphylococcus intermedius* (SIG). Por lo tanto, debido a esta nueva clasificación, actualmente se considera a *S. pseudointermedius* como el patógeno más importante en infecciones de la piel en perros (Sasaki *et al.*, 2007).

Se los clasifica en dos grupos, según la producción de la enzima coagulasa: los estafilococos coagulasa positivo (SCP) y los estafilococos coagulasa negativo (SCN), siendo los de mayor relevancia clínica por su patogenicidad, los productores de coagulasa, principalmente *S. aureus* y *S. pseudointermedius*, ya que son los principales causantes de infecciones de la piel y tejidos blandos (Morris *et al.*, 2017; Weese y Van Duijkeren, 2010).

Es común aislar *S. aureus* desde humanos (Zakour *et al.*, 2008) y *S. pseudointermedius* desde perros (Fitzgerald, 2009); sin embargo, ambos pueden ser aislados desde ambos hospederos. Este fenómeno adquiere mayor relevancia al considerar la posible transmisión de resistencia y la capacidad de *Staphylococcus* de transferir genes de manera horizontal. En la década del setenta se describen los primeros casos de *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) en el hombre y se ha ido incrementando en todo el mundo. En los últimos años se informa sobre colonización e infección en mascotas por estafilococos meticilino resistentes, estableciéndose la posibilidad de transmisión bidireccional entre el hombre y los animales (Hanselman *et al.*, 2007; Rutland *et al.*, 2009; Hillier *et al.*, 2014).

En las directrices para el uso de antimicrobianos en la foliculitis superficial canina, (Hillier *et al.*, 2014), señalan como factor de riesgo el uso de antibióticos en la aparición de cepas de *S. pseudointermedius* meticilino resistentes (SPMR), aunque en la fecha que se publicó dicho estudio no existían informes publicados que lo demostraran.

Actualmente, existe mayor evidencia de que el uso empírico de antimicrobianos sistémicos tiene relación con el aumento de cepas multirresistentes, la razón de esto es debido a la presión selectiva que generan estas drogas sobre la población bacteriana y la transmisión de genes de resistencia (Morris *et al.*, 2017).

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Según el Clinical and Laboratory Clinical Institute (CLSI) la categoría de resistencia antimicrobiana implica que los aislados no son inhibidos por un agente antibacteriano en las concentraciones y en el ritmo horario adecuado generalmente utilizado y/o cuando se

demuestra que la concentración inhibitoria mínima (CIM) o zona de diámetro de inhibición, caen en el rango donde es probable que se presenten los mecanismos específicos de resistencia microbiana (por ejemplo β -lactamasa), llevando a que la eficacia clínica del agente sea poco confiable en los estudios de resistencia (CLSI, 2015).

A pesar de que no existe una definición universalmente aceptada de bacteria multirresistente que sea aplicable a todos los microorganismos, esta definición puede tener matices según el enfoque, ya sea clínico, microbiológico o epidemiológico. Epidemiológicamente se entiende que una bacteria multirresistente es aquella que es resistente a una o más clases de antibióticos (Siegel *et al.*, 2006). Esta definición es aplicable a aquellas bacterias clásicamente hospitalarias que han desarrollado resistencia a múltiples fármacos (López – Pueyo *et al.*, 2011). Sin embargo, algunos autores aplican de forma general el término de cepa multirresistente (MDR) a aquellos microorganismos resistentes a dos o más grupos de antimicrobianos que se empleen en forma habitual en el tratamiento de infecciones. Algunas cepas presentan otro tipo de resistencia, llamada resistencia extensa (XDR). Este término se aplica a especies clínicamente relevantes y ha sido definido recientemente por algunos expertos internacionales del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) como la ausencia de sensibilidad al menos a un antibiótico de todas las familias excepto una o dos (Magiorakos *et al.*; 2012; RENAVE, 2016).

Además, existen cepas panresistentes (PDR), es decir, son resistentes a todos los agentes antimicrobianos aprobados. Sin embargo, algunos autores usan este término para cepas resistentes a casi todos los antimicrobianos comercializados o para cepas resistentes a todos los antibióticos de todas las familias usadas en el tratamiento de la bacteria considerada. A nivel general, los términos MDR, XDR y PDR son criterios que se establecen para cada bacteria de importancia en salud pública (RENAVE, 2016).

La resistencia antimicrobiana de los *Staphylococcus* a la meticilina (SMR) 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. Aunque el uso de la meticilina está obsoleto y ya no se encuentra disponible comercialmente en muchos países, se continúa

utilizando la sigla SMR para nombrar las cepas de *Staphylococcus* resistentes a antimicrobianos. 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 incidencia de SPMR ha ido en aumento durante la última década, haciendo que muchos antibacterianos utilizados comúnmente, como los betalactámicos, ya no sean eficaces. Actualmente las bacterias MDR ha sido asociado con cepas SMR (Yoon *et al.*, 2010).

La causa del aumento de la frecuencia de SPMR no ha sido claramente establecida, pero uno de los factores de riesgo para SARM y MDR en *Staphylococcus sp.* es la administración de fluoroquinolonas (Bloom *et al.*, 2014).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el uso de antimicrobianos no solo afecta al patógeno causante de la enfermedad, sino que además disminuye la población bacteriana sensible que hay en todo el organismo, estimulando la proliferación de cepas resistentes. Es por esto, que ha clasificado a SARM como de alta prioridad en su listado de patógenos resistentes de importancia para la investigación y desarrollo de nuevos antimicrobianos, ya que actualmente la multirresistencia no es considerado solo un fenómeno intrahospitalario, sino que puede afectar a individuos sanos sin factores de riesgo, constituyendo un reto para la medicina (Bannoehr *et al.*, 2007; WHO, 2015; Morris *et al.*, 2017).

No obstante, es importante destacar que las poblaciones microbianas contienen de forma natural individuos resistentes, independiente del uso de antimicrobianos, ya que estos actúan seleccionando esas poblaciones naturales o a aquellos que por diversos eventos genéticos hayan adquirido genes que causan resistencia. Por lo tanto, la selección y diseminación de microorganismos resistentes es una consecuencia que no depende estrictamente del uso de antimicrobianos (Allen *et al.*, 2010).

Diversos estudios a nivel mundial han analizado este fenómeno de resistencia antimicrobiana. En el 2012, Casagrande Proietti y su equipo de investigadores, estudiaron 70

perfiles de resistencia de *S. pseudintermedius* en Italia, demostrando 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, entre ellos a clindamicina, marbofloxacino, enrofloxacino, cotrimoxazol, penicilina, doxiciclina y ampicilina, mientras que los aislados de SPMR eran simultáneamente resistentes a por lo menos nueve antimicrobianos, siendo todos resistentes a gentamicina. Este estudio sugiere 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 betalactámicos, incluyendo: macrólidos, lincosamidas, tetraciclinas, fluoroquinolonas, sulfonamidas potenciadas y aminoglucósidos (Casagrande Proietti *et al.*, 2012; Cain 2013).

Respecto al tratamiento de las infecciones que ellos causan, actualmente se considera que los betalactámicos de espectro extendido y cefalosporinas de primera y segunda generación son las piedras angulares del tratamiento de infecciones estafilocócicas (Becker *et al.*, 2014). El CLSI sugiere a estas drogas como las de primera elección para ser utilizadas en infecciones ocasionadas por estafilococos.

Los casos de pioderma crónicos o recurrentes que han tenido varios tratamientos previos reportan altos niveles de SPMR. Se describe a la administración previa de antimicrobianos como factor de riesgo para la infección de perros por SPMR en Norteamérica, enfatizando la importancia de estudios a nivel local para determinar posibles diferencias geográficas (Weese *et al.*, 2012).

Debido a lo anterior, es importante destacar que el uso empírico y/o indiscriminado de antibióticos sistémicos resulta en la aparición de patógenos resistentes. La multirresistencia presentada por SPMR 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 médicos veterinarios desempeñan un papel fundamental en la prevalencia de las infecciones por SPMR según el éxito o fracaso de los tratamientos de acuerdo a las decisiones terapéuticas que tomen (Cain, 2013).

HIPÓTESIS

Los perros con pioderma, tratados previamente con antimicrobianos sistémicos, presentan mayor porcentaje de resistencia antimicrobiana que aquellos que no han sido tratados con antimicrobianos sistémicos.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre el uso de antibióticos sistémicos más comunes en pioderma canino y la resistencia antimicrobiana.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la frecuencia de perros con diagnóstico clínico, citológico y bacteriológico de pioderma.
2. Caracterizar los tratamientos antimicrobianos sistémicos realizados en perros con pioderma con anterioridad al diagnóstico bacteriológico.
3. Caracterizar las bacterias y sus perfiles de resistencia en los perros diagnosticados con pioderma tratados o no previamente con antibióticos sistémicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL

La información para la realización de este estudio se obtuvo a partir de una revisión retrospectiva de las fichas clínicas de los pacientes caninos atendidos por pioderma a los cuales se les realizó cultivo y antibiograma en la clínica Grupo de Especialidades Veterinarias (GEV) en el período comprendido entre 2015 y 2017.

MÉTODOS

La información recolectada de las fichas de los pacientes caninos atendidos por pioderma se ordenó en una planilla electrónica con el programa Microsoft Office Excel.

Se incluyeron en este estudio aquellas fichas de perros con diagnóstico clínico de pioderma a los cuales se les realizó cultivo y antibiograma de laboratorio VetLab ®.

Para el diagnóstico clínico de pioderma los perros presentaron al examen físico al menos tres signos dermatológicos, tales como prurito, comedones, pústulas o collaretes epidérmicos, etc., además de una citología compatible de pioderma, con presencia de bacterias cocáceas o bacilos en conjunto con polimorfonucleares neutrófilos.

Por otra parte, se excluyeron de este estudio todas las fichas de perros con pioderma a los que no se les realizó cultivo y antibiograma o que este examen fue realizado en otro laboratorio.

Para el análisis de datos, se establecieron dos grupos de pacientes: Aquellos que usaron antimicrobianos sistémicos previo a la realización del cultivo y antibiograma y un segundo grupo que no utilizó antimicrobianos sistémicos. Con respecto a este último, fueron incluidos aquellos perros que presentaron una recidiva de la patología, pero que fueron tratados solo con tratamiento tópico previo al examen y los perros con su primer episodio de pioderma, pero que en la citología presentaron bacterias tipo bacilos.

Los cultivos bacterianos se analizaron según el agente etiológico. Se realizaron perfiles de resistencia antimicrobiana a las cepas bacterianas que fueron aisladas de los cultivos polimicrobianos, los que presentaron un mismo perfil de resistencia por parte del laboratorio.

En caso de presentar sensibilidad intermedia se consideró como resistente, debido a que el laboratorio utilizado en este estudio utiliza el método Kirby – Bauer, técnica que ha resultado ser insuficiente en la detección de cepas meticilino resistentes aisladas de origen animal, comparándolo con la concentración mínima inhibitoria (CIM). El método Kirby- Bauer no presenta la sensibilidad necesaria para pesquisar las cepas de bajo nivel de resistencia (Wu *et al.*, 2016).

Se clasificó como bacteria resistente a todas aquellas que presentaron resistencia al menos a un antimicrobiano y bacteria multirresistente (MDR) cuando la cepa bacteriana presentó resistencia a dos o más familias de antimicrobianos. Si bien, la definición de MDR usada actualmente señala como punto de referencia la resistencia a tres o más familias (Magiorakos *et al.*, 2012), en este estudio se consideró un valor menor debido a las limitaciones encontradas en el desarrollo de este, tales como los criterios de selección de antimicrobianos por parte del laboratorio y el elevado porcentaje de muestras polimicrobianas con el mismo perfil de resistencia informadas, los que podrían generar una subestimación de los resultados.

Por otra parte, aquellas cepas que fueron identificadas en el cultivo como *S. aureus*, *S. intermedius* y *S. pseudointermedius* fueron consideradas como *Staphylococcus* coagulasa positivo (SCP) para este estudio.

Análisis estadístico

Para el análisis de esta base de datos, se usó estadística descriptiva, obteniéndose frecuencias absolutas y relativas. Con respecto a la comparación de los pacientes que utilizaron previamente antimicrobianos sistémicos y la resistencia antimicrobiana, se determinó la asociación mediante la prueba de la probabilidad exacta de Fisher, ya que en este estudio la muestra a analizar es pequeña.

La prueba exacta de Fisher entrega la asociación para dos variables cualitativas de escala dicotómica a través de distribución de probabilidades. Para el desarrollo de esta prueba se utilizó la siguiente fórmula:

$$p = \frac{(a + b)! \cdot (c + d)! \cdot (a + c)! \cdot (b + d)!}{a! \cdot b! \cdot c! \cdot d! \cdot n!}$$

La hipótesis nula en esta prueba (H_0) es la independencia de las variables, y la hipótesis alternativa (H_1) es la dependencia de las variables, es decir, la asociación.

Para efectos de este estudio se fijó un α de 0,05 (probabilidad del error tipo alfa, es decir, la probabilidad de rechazar la H_0 siendo esta verdadera), y se considera que un valor calculado de $p \geq 0,05$ como zona de rechazo de la H_0 , es decir, la falta de asociación de las variables.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se revisaron un total de 415 registros clínicos, correspondientes a los pacientes caninos que llegaron a consulta dermatológica en el periodo comprendido entre enero del 2015 a diciembre del 2017 a la clínica Grupo de Especialidades Veterinarias (GEV).

El 73% de las fichas (303/415) correspondieron a perros diagnosticados con pioderma que presentaron al menos tres signos dermatológicos y una citología compatible. Este dato es concordante con la literatura, en donde se señala que el pioderma es la causa de consulta más frecuente en la clínica de animales pequeños (Loeffler *et al.*, 2018; Seckerdieck *et al.*, 2018). Sin embargo, Summers *et al.* (2014) describieron solo un 1,3% de perros con pioderma al utilizar los registros electrónicos de 73 consultas del Reino Unido. Esta diferencia puede deberse a que en este último estudio no contaron con los datos de los otros motivos de consulta. Además, al ser una revisión retrospectiva de fichas electrónicas, el requisito del uso de la expresión específica de “pioderma” como parte de los criterios de inclusión para el estudio, puede ser un factor relevante en la subestimación de esta patología, ya que frecuentemente los médicos veterinarios ocupan otras expresiones, como “foliculitis bacteriana”, “dermatitis bacteriana” o “dermatitis estafilocócica”.

En el 16,5% (50/303) de los perros diagnosticados con pioderma se les realizó cultivo y antibiograma, ya sea por la recurrencia de la patología en la que fueron utilizados antimicrobianos sistémicos o por la presencia de bacterias tipo bacilos en la citología. En la literatura se reporta que este examen no es realizado con frecuencia debido al costo y por la tendencia a realizar tratamiento empírico. En el estudio citado anteriormente, de Summers *et al.* (2014) solo en el 2% de los casos en estudio se realizó cultivo y antibiograma como parte del manejo del pioderma.

En esta revisión el 42% (21/50) de los perros fueron tratados con antimicrobianos sistémicos previo a la realización del examen bacteriológico, una cifra considerablemente menor con lo obtenido por Summers *et al.* (2014), los cuales registraron en su estudio que un 92% de los perros atendidos por pioderma recibieron terapia antimicrobiana sistémica, cifra similar a la

reportada por Hughes *et al.* (2012) en donde se describe un 88,3% de uso de antibióticos en pioderma. Por otra parte, Lehner *et al.* (2014) realizaron un estudio en donde seleccionaron perros y gatos de dos regiones de Alemania entre octubre de 2010 a octubre de 2011, a los cuales se les tomó muestras de lesiones de piel, principalmente por pioderma (35%). Del total de animales en dicho estudio, al 78,1% les administraron antibióticos sistémicos antes de la toma del cultivo. De ellos, un 46,9% recibieron más de un antibiótico en seis meses por la misma patología de piel.

Una de las posibles causas de esta diferencia pudiese deberse a que las clínicas encuestadas en estos estudios no contaban con protocolos de uso de antibióticos. En la revisión de Hughes *et al.* (2012) se observó que aquellos médicos recién graduados y/o que contaban solo con la información proporcionada por los laboratorios eran más propensos a prescribir antibióticos. Además, aquellas clínicas que tenían una guía de uso de antibióticos y los centros de referencia dermatológica, prescribían menor proporción de antimicrobianos.

Por otra parte, el 58% (29/50) de los perros con pioderma en el presente estudio, no usaron antibióticos sistémicos.

Enfermedades asociadas con la presentación de pioderma canino

En esta revisión, un 64% de los perros presentaron una enfermedad primaria (Tabla N°1), de las cuales el 96,87% correspondieron a patologías de base alérgica y/o endocrinológicas. En un estudio retrospectivo realizado en Alemania (Seckerdieck *et al.*, 2018) en donde se revisaron los registros médicos de 157 perros que se presentaron en una clínica de pequeños animales en el periodo comprendido entre los años 2008 – 2013, en el 68% se encontró al menos una enfermedad primaria, siendo las alergias y las endocrinopatías las principales causas de pioderma, con un 59% y 17%, respectivamente.

Con respecto a las enfermedades de base alérgica, la proliferación bacteriana ocurre como consecuencia de la inflamación y auto traumatismo generado por el prurito. Por otro lado, en las enfermedades endocrinológicas hay disminución de la inmunidad local y disminución del

número linfocitos, llevando a la interrupción de la barrera cutánea y con ello facilitando la proliferación bacteriana (Scott-Moncrieff, 2007; Bannoehr & Guardabassi, 2012; Zur *et al.*, 2016).

Tabla N°1. Enfermedades asociadas con la presentación de pioderma en perros atendidos en la consulta veterinaria GEV entre enero del 2015 a diciembre del 2017.

| Enfermedad primaria | Frecuencia relativa | Frecuencia absoluta (%) |
|--|----------------------------|--------------------------------|
| Dermatitis atópica (DA)/ Hipersensibilidad alimentaria (HA) | 17 | 34 |
| Hipotiroidismo/Hiperadrenocorticismo | 14 | 28 |
| Demodicosis | 1 | 2 |
| Sin enfermedad primaria | 18 | 36 |
| Total | 50 | 100 |

Lesiones cutáneas asociadas al pioderma canino

Las lesiones de todos los perros que participaron de esta revisión se detallan en la Tabla N°2. Se describieron las lesiones de los 50 perros que participaron en el estudio, diferenciando a aquellos que tuvieron tratamiento antimicrobiano sistémico previo y a los que no recibieron tratamiento. Ambos grupos presentaron tanto lesiones primarias como secundarias, siendo el eritema y seborrea las más frecuentes, las que generan en respuesta de la evolución de la patología. Estos resultados son concordantes con lo señalado en la literatura, que señala que generalmente se observan dos o más tipos de lesiones primarias (Castellanos *et al.*, 2011). Por otra parte, el 70% presentó prurito, siendo más frecuente en los perros que no usaron antibióticos. Esto puede deberse a que los antibióticos disminuyen las proteasas bacterianas que inducen el prurito. Se describe que el prurito es la principal causa de consulta en pequeños animales en las clínicas de atención general, con un 30-40% de presentación (Hill, *et al.*, 2006).

Tabla N°2. Lesiones cutáneas de los perros con pioderma atendidos en la consulta veterinaria GEV entre enero del 2015 a diciembre del 2017.

| Lesiones | Uso de antibióticos | Sin uso de antibióticos |
|----------------------|---------------------|-------------------------|
| Alopecia | 11 | 15 |
| Collarete epidérmico | 14 | 17 |
| Comedones | 9 | 15 |
| Costras | 10 | 18 |
| Eritema | 18 | 27 |
| Erosión | 6 | 6 |
| Foliculitis | 9 | 11 |
| Liquenificación | 7 | 4 |
| Maculas | 1 | 0 |
| Pápulas | 1 | 2 |
| Prurito | 13 | 22 |
| Pústula | 6 | 11 |
| Seborrea | 12 | 20 |
| Úlcera | 2 | 1 |

I.- Perros con pioderma que usaron antimicrobianos sistémicos

Bacterias aisladas de los cultivos

Del total de los cultivos de los perros con pioderma que usaron antibióticos sistémicos (Tabla N°3) SCP fue la cepa más aislada con un 61,9% (13/21), seguido de *Enterococcus sp.* y *E. coli*, con un 19,04% (4/21) y 14,28% (3/21) respectivamente, considerando tanto los cultivos monomicrobianos como polimicrobianos.

El 57,14% (12/21) de los cultivos presentaron crecimiento de una sola cepa bacteriana, mientras que en el 42,85% (9/21) presentó cultivos polimicrobianos. Castellanos *et al.* (2011) señalan en su revisión que los cultivos polimicrobianos no representan más de un 10% y generalmente junto a *S. pseudointermedius* pueden aislarse *Proteus sp.*, *Pseudomona sp.* y *E. coli*. El elevado porcentaje de cultivos polimicrobianos en el presente estudio puede

deberse a errores en la toma de muestra y/o procesamiento de esta por parte del laboratorio (transporte, conservación, tiempo de procesamiento, etc.).

Tabla N°3. Bacterias aisladas de los cultivos de perros con pioderma con tratamiento previo antimicrobiano, atendidos en la consulta veterinaria GEV entre enero del 2015 a diciembre del 2017.

| Tipo de cultivo bacteriano | Cepas aisladas | Frecuencia relativa | Frecuencia absoluta (%) |
|-----------------------------------|---|----------------------------|--------------------------------|
| | SCP | 6 | 28,57 |
| | <i>Acinetobacter sp.</i> | 2 | 9,52 |
| Monomicrobiano | <i>E. coli</i> | 2 | 9,52 |
| 57.14% | <i>Pseudomona sp.</i> | 1 | 4,76 |
| | <i>Enterococcus sp.</i> | 1 | 4,76 |
| | SCP + <i>St. B-hemolítico</i> + <i>Corynebacterium sp.</i> | 1 | 4,76 |
| | SCP + <i>Corynebacterium sp.</i> | 1 | 4,76 |
| | SCP + <i>Enterobacter agglomerans</i> + <i>Pseudomona sp.</i> | 1 | 4,76 |
| | SCP + <i>Enterococcus sp.</i> + <i>Corynebacterium sp.</i> | 1 | 4,76 |
| Polimicrobiano | SCP + <i>Bacillus sp.</i> | 1 | 4,76 |
| 42.85% | SCP + <i>St. B-hemolítico</i> | 1 | 4,76 |
| | SCP + <i>Streptococcus sp.</i> + <i>Enterococcus sp.</i> | 1 | 4,76 |
| | <i>Enterococcus sp.</i> + <i>E. coli</i> | 1 | 4,76 |
| | <i>Acinetobacter sp.</i> + <i>Pseudomona aeruginosa</i> | 1 | 4,76 |
| TOTAL | | 21 | 100 |

Perfiles de resistencia y cepas bacterianas aisladas

El 95.23% (20/21) de los cultivos de los perros que usaron antibióticos sistémicos (Tabla N°4) presentaron resistencia al menos a un antimicrobiano, de los cuales el 85% (17/20) se

describieron bacterias MDR, es decir, resistencia a dos o más familias de antibióticos. Estos resultados representaron un porcentaje superior al reportado en la literatura, que fluctúa entre el 11,8% al 32% (Huerta *et al.*, 2011; Bourély *et al.*, 2018; Monzant *et al.*, 2019).

Por otra parte, al considerar solo los cultivos en que fue aislado SCP, incluyendo los cultivos polimicrobianos, el 92.3% (12/13) presentó resistencia al menos a un antibiótico, con un 75% (9/12) de cultivos con bacterias MDR. Sin embargo, en los cultivos en que solo se desarrolló SCP, 88,33% (5/6) fueron resistentes al menos a un antimicrobiano, con un 60% de bacterias MDR. Pese a la elevada resistencia observada en esta revisión, el porcentaje de bacterias MDR es bastante menor que el reportado por Yoon *et al.* (2010), que es de 71,42% para SCP en su estudio.

El antimicrobiano que presentó mayor resistencia en esta revisión fue el cotrimoxazol con un 80,95% (17/21), seguido del cefadroxilo con un 71,42% (15/21). Si bien, el cotrimoxazol reporta bajos niveles de resistencia en la mayoría de los estudios a nivel mundial, Casagrande Proietti y su grupo de investigación (2012) observaron un 97,1% de resistencia al cotrimoxazol. En un estudio más reciente realizado en Corea, señala que esta resistencia es de un 85% (Kang *et al.*, 2017). Ambos estudios son concordantes con los resultados obtenidos en esta revisión.

Debido al amplio espectro de acción de las sulfamidas, el cotrimoxazol ha sido ampliamente utilizado en medicina veterinaria para el tratamiento de infecciones bacterianas, en aparato respiratorio, urinario, gastrointestinal y sistema nervioso central, tanto en animales de consumo humano como en pequeños animales. Además, fueron utilizados como promotores del crecimiento en producción animal en dosis sub terapéuticas y muchas veces sin prescripción veterinaria (Baroni, 2014). Por lo tanto, debido al uso prolongado a través de los años, muchos de los organismos que eran susceptibles al cotrimoxazol hoy están siendo resistentes y explicaría los resultados obtenidos en esta investigación.

Tabla N°4. Perfiles de resistencia y cepas bacterianas aisladas de perros con pioderma con tratamiento previo antimicrobiano sistémico, atendidos en la consulta veterinaria GEV entre enero del 2015 a diciembre del 2017.

| Bacterias aisladas | Cepas | Perfil de resistencia |
|---|-----------|------------------------------------|
| SCP | 1 | AMC |
| SCP | 1 | AMC; CEF |
| SCP | 1 | AMC; CEF, COT |
| SCP | 1 | DOX; COT |
| SCP | 1 | CLI, COT, ENR |
| <i>Acinetobacter sp.</i> | 2 | AMC; CEF; COT |
| <i>E. coli</i> | 1 | DOX; COT; ENR |
| <i>E. coli</i> | 1 | AMC; DOX; CEF; COT; ENR |
| <i>Pseudomona sp.</i> | 1 | CEF; COT |
| <i>Enterococcus sp.</i> | 1 | GEN; CEF; COT; VAN |
| SCP + <i>St. B-hemolítico</i> + <i>Corynebacterium sp.</i> | 1 | CLI; CEF; COT |
| SCP + <i>Enterococcus sp.</i> + <i>Corynebacterium sp.</i> | 1 | CLI; DOX; GEN; CEF; COT; ENR; CLOX |
| SCP + <i>Bacillus sp.</i> | 1 | CLI; GEN; CEF; COT; ENR; CLOX |
| SCP + <i>St. B-hemolítico</i> | 1 | GEN |
| SCP + <i>Streptococcus sp.</i> + <i>Enterococcus sp.</i> | 1 | CLI; GEN; CEF; COT |
| SCP + <i>Corynebacterium sp.</i> | 1 | CRO; GEN; CEF; COT; ENR |
| SCP + <i>Enterobacter agglomerans</i> + <i>Pseudomona sp.</i> | 1 | AMC; CEF; COT |
| <i>Enterococcus sp.</i> + <i>E. coli</i> | 1 | CLI; DOX; GEN; CEF; COT |
| <i>Acinetobacter sp.</i> + <i>Pseudomona aeruginosa</i> | 1 | AMC; DOX; CEF; COT; TZM |
| Total | 20 | |

AMC: Amoxicilina + ác. Clavulánico; CRO: Ceftriaxona; CLI: Clindamicina; DOX: Doxiciclina; GEN: Gentamicina; CEF: Cefadroxilo; COT: Cotrimoxazol; ENR: Enrofloxacino; CLOX: Cloxacilina; IPM: Imipenem; TZM: Tazonam; VAN: Vancomicina; AMP: Ampicilina; AMK: Amikacina; ERI: Eritromicina.

Tratamientos antimicrobianos

Del total de los perros que recibieron antibióticos en este estudio (Tabla N°5), el 33,33% (7/21) recibió terapia única, ya sea con betalactámicos en un 57,14% (4/7) o quinolonas en 42,85% (3/7). Mientras que el 66,66% (14/21) restante recibió una terapia combinada de betalactámicos y quinolonas. Los antimicrobianos más utilizados fueron: enrofloxacino (80,95%), cefadroxilo (57,14%) y amoxicilina más ácido clavulánico (47,6%). Estas cifras correspondieron al uso de ellos como terapia única y combinada.

Si bien, en las directrices de uso de antibióticos de Hillier *et al.* (2014) se estableció que el uso de fluoroquinolonas solo debe ser basado en los resultados de cultivo y antibiograma, ya que corresponden a antimicrobianos de segunda línea, Zur *et al.* (2016) describieron que los betalactámicos y quinolonas fueron los más utilizados empíricamente en perros con pioderma atendidos en una clínica dermatológica en Israel. Por otra parte, Hill *et al.*, 2006 observaron que el antibiótico más usado en su estudio de pacientes dermatológicos en Escocia fue la cefalexina mientras que en el estudio de Summers *et al.* del año 2014, el 55,7% recibió amoxicilina más ácido clavulánico, 43,9% cefalexina y 10% clindamicina.

La razón del elevado uso de enrofloxacino en esta revisión, puede deberse a factores asociados a la facilidad de administración de la terapia por parte del propietario o la ausencia de protocolos de uso de antimicrobianos en las consultas en donde se prescribió este tratamiento. Por otra parte, además esta resistencia puede estar subestimada en este estudio, ya que en el 12% (6/50) de los pacientes se reportan bacterias del género *Pseudomona sp.*, las que tienen resistencia intrínseca a este antimicrobiano, sin embargo, en el 100% de ellos el laboratorio las informó como sensibles.

Tabla N°5. Tratamientos antimicrobianos sistémicos previos al diagnóstico bacteriológico de casos de perros con pioderma, atendidos en la consulta veterinaria GEV entre enero del 2015 a diciembre del 2017.

| Tratamiento antimicrobiano | Frecuencia relativa | Frecuencia absoluta (%) |
|----------------------------|---------------------|-------------------------|
| AMC | 1 | 4,76 |
| CEF | 3 | 14,28 |
| ENR | 3 | 14,28 |
| AMC + ENR | 5 | 23,8 |
| AMC + ENR + CEF | 4 | 19,04 |
| CEF + ENR | 5 | 23,8 |
| Total | 21 | 100 |

AMC: Amoxicilina + ácido clavulánico; CEF: Cefadroxilo; ENR: Enrofloxacino

II.- Perros con pioderma que no usaron antimicrobianos sistémicos

Bacterias aisladas de los cultivos

En los perros que no usaron antimicrobianos sistémicos se observó que los cultivos con una sola cepa bacteriana fueron de 17,24% (5/29), mientras que el 82,75% (24/29) correspondieron a muestras polimicrobianas (Tabla N°6).

Las bacterias más aisladas en estos cultivos correspondieron a: SCP en un 75,86% (22/29), *Enterococcus sp.* en un 44,82% (13/29), *E. coli* y *Streptococcus sp.*, con un 20,68% (6/29) cada una. Resultado similar al obtenido en los cultivos de perros que usaron antimicrobianos sistémicos y, por ende, concordante con lo señalado por Castellanos *et al.* (2011) mencionado anteriormente.

Tabla N°6. Bacterias aisladas de los cultivos de perros con pioderma sin tratamiento previo antimicrobiano sistémico, atendidos en la consulta veterinaria GEV entre enero del 2015 a diciembre del 2017.

| Bacterias aisladas | Frecuencia relativa | Frecuencia absoluta (%) |
|--|----------------------------|--------------------------------|
| SCP | 5 | 17,24 |
| SCP + <i>Streptococcus sp.</i> + <i>E. coli</i> | 1 | 3,44 |
| SCP + <i>Streptococcus sp.</i> + <i>Acinetobacter sp.</i> + <i>Pseudomona sp.</i> | 1 | 3,44 |
| SCP + <i>Streptococcus sp.</i> | 2 | 6,89 |
| SCP + <i>Enterococcus sp.</i> + <i>Enterobacter agglomerans</i> | 1 | 3,44 |
| SCP + <i>Enterococcus sp.</i> + <i>E. coli</i> | 1 | 3,44 |
| SCP + <i>Enterococcus sp.</i> + <i>Corynebacterium sp.</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Enterobacter sp.</i> + <i>Proteus sp.</i> | 1 | 3,44 |
| SCP + <i>Enterococcus sp.</i> + <i>Corynebacterium sp.</i> | 2 | 6,89 |
| SCP + <i>Enterococcus sp.</i> | 5 | 17,24 |
| SCP + <i>Enterobacter sp.</i> | 1 | 3,44 |
| SCP + <i>E.coli</i> | 1 | 3,44 |
| SCP + <i>Bacillus sp.</i> | 1 | 3,44 |
| SCN + <i>Enterococcus sp.</i> + <i>Proteus mirabilis</i> | 1 | 3,44 |
| SCN + <i>Enterococcus sp.</i> + <i>E. coli</i> | 1 | 3,44 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Enterobacter sp.</i> + <i>Proteus sp.</i> | 1 | 3,44 |
| <i>Enterococcus sp.</i> + <i>E. coli</i> + <i>Proteus mirabilis</i> | 1 | 3,44 |
| <i>E. coli</i> + <i>Proteus mirabilis</i> | 1 | 3,44 |
| <i>Citrobacter freundii</i> + <i>Acinetobacter sp.</i> + <i>Pseudomona sp.</i> | 1 | 3,44 |
| <i>Streptococcus sp.</i> + <i>Pseudomona aeuroginosa</i> | 1 | 3,44 |
| Total | 29 | 100 |

Perfiles de resistencia y cepas aisladas

Al revisar la resistencia antimicrobiana de los cultivos de los perros que no usaron antibióticos, el 96,55% (28/29) presentó resistencia al menos a un antimicrobiano (Tabla N°7), de los cuales, en el 96,42% (27/28) se describieron bacterias MDR. Los antimicrobianos que presentaron mayores niveles de resistencia correspondieron a: cotrimoxazol con 86,02% (17/21), cefadroxilo en 68,96% (20/29), doxiciclina y gentamicina en 62,06% (18/29).

Con respecto a los cultivos monomicrobianos en un 100% de ellos se aisló solo SCP, que representa un 17,24% (5/29) del total de cultivos, los cuales fueron todos resistentes al cotrimoxazol.

Al considerar los cultivos en que fue aislado SCP, incluyendo los cultivos polimicrobianos, el 95,45% (21/22) presentó resistencia al menos a un antibiótico, con un 95,23% (20/21) de cultivos con bacterias MDR. Por otra parte, al analizar los cultivos en que solo se desarrolló SCP, 80% (4/5) fueron resistentes al menos a un antimicrobiano, con un 75% (3/4) de bacterias MDR.

Es importante destacar que tanto en los cultivos de los perros, independiente del uso de antimicrobianos, se observó que el método Kirby – Bauer posee baja sensibilidad para detectar cepas con sensibilidad intermedia, ya que, por ejemplo, como se mencionó anteriormente, se reportaron cepas de *Pseudomona sp.* sensibles a enrofloxacino.

Tabla N°7. Perfiles de resistencia y cepas bacterianas aisladas de perros con pioderma sin tratamiento previo antimicrobiano sistémico, atendidos en la consulta veterinaria GEV entre enero del 2015 a diciembre del 2017.

| Bacterias aisladas | Cepas | Perfil de resistencia |
|---|-----------------------|---|
| SCP | 1 1 1 1 | AMC; CLI; DOX; COT COT CLI; COT; ENR COT; ERI |
| SCP + <i>Bacillus sp.</i> | 1 | CLI; CEF; COT |
| SCP + <i>E.coli</i> | 1 | DOX; COT; ENR |
| SCN + <i>Enterococcus sp.</i> + <i>E. coli</i> | 1 | AMC; CLI; DOX; COT; ENR |
| SCP + <i>Enterococcus sp.</i> | 1 1 1 1 1 | CLI; DOX; GEN; CEF; COT CLI; GEN; CEF; COT DOX; GEN; CEF; COT; ENR; CLOX CLI; DOX; GEN; CEF; COT; ENR DOX; GEN; CEF; COT; ENR; CLOX; VAN |
| SCP + <i>Enterococcus sp.</i> + <i>E. coli</i> | 1 | GEN; CEF; COT |
| <i>E. coli</i> + <i>Proteus mirabilis</i> | 1 | AMC; DOX; CEF; COT; ERI |
| SCP + <i>Streptococcus sp.</i> + <i>E. coli</i> | 1 | DOX; CEF; COT |
| SCP + <i>Enterococcus sp.</i> + <i>Enterobacter agglomerans</i> | 1 | GEN; CEF; COT |
| SCN + <i>Enterococcus sp.</i> + <i>Proteus mirabilis</i> | 1 | DOX; GEN; CEF; COT |
| SCP + <i>Streptococcus sp.</i> + <i>Acinetobacter sp.</i> + <i>Pseudomona sp.</i> | 1 | AMC; CEF; COT |
| SCP + <i>Enterobacter sp.</i> | 1 | AMC; DOX; CEF; COT |
| SCP + <i>Streptococcus sp.</i> | 1 1 | CLI; DOX DOX; ENR |
| SCP + <i>Enterococcus sp.</i> + <i>Corynebacterium sp.</i> | 1 1 | CLI; DOX; GEN; CEF; COT; ENR CLI; DOX; GEN; CEF; COT |
| <i>Citrobacter freundii</i> + <i>Acinetobacter sp.</i> + <i>Pseudomona sp.</i> | 1 | AMC; CLI; GEN; CEF; COT; IPM |
| <i>Enterococcus sp.</i> + <i>E. coli</i> + <i>Proteus mirabilis</i> | 1 | CLI; DOX; GEN; CEF; COT; ENR |

| | | |
|--|---|-----------------------------------|
| <i>Streptococcus sp. + Pseudomona aeuroginosa</i> | 1 | AMC; CEF; COT |
| <i>Klebsiella pneumoniae + Enterobacter sp. + Proteus sp.</i> | 1 | AMC; DOX; CEF; ENR |
| SCP + <i>Enterococcus sp. + Corynebacterium sp. + Klebsiella pneumoniae + Enterobacter sp. + Proteus sp.</i> | 1 | AMC; CLI; DOX; GEN; CEF; COT; ENR |

AMC: Amoxicilina + ác. Clavulánico; CRO: Ceftriaxona; CLI: Clindamicina; DOX: Doxiciclina; GEN: Gentamicina; CEF: Cefadroxilo; COT: Cotrimoxazol; ENR: Enrofloxacino; CLOX: Cloxacilina; IPM: Imipenem; TZM: Tazonam; VAN: Vancomicina; AMP: Ampicilina; AMK: Amikacina; ERI: Eritromicina

Asociación entre el uso de antibióticos sistémicos y resistencia antimicrobiana

En la tabla N°8 se presenta la cantidad de perros con y sin resistencia según el uso o no uso previo de antibióticos y se calculó la asociación mediante la prueba exacta de Fisher, obteniéndose un resultado de $p = 0.4971$, menor a 0.05, por lo tanto, se considera que ambas variables son independientes, es decir, no están asociadas para el tamaño de la muestra. Estos resultados son concordantes con lo planteado por Lehner *et al.* (2014) y Zur *et al.* (2016), cuyos estudios retrospectivos concluyen que no hay asociación entre el uso de antibióticos con la presentación de resistencia antimicrobiana. Sin embargo, difiere por lo planteado por Weese *et al.* (2012) cuya investigación señala que la administración previa de antimicrobianos es un factor de riesgo para la infección de perros por SPMR en Norteamérica, por ende, también de MDR ya que la resistencia a la meticilina está asociada directamente con la presentación de multirresistencia.

Tabla N°8. Resultados de la asociación entre el uso de antibióticos sistémicos previo y la resistencia antimicrobiana en perros con pioderma atendidos en la consulta veterinaria GEV entre enero del 2015 a diciembre del 2017.

| Uso de antimicrobianos | Antibiograma | | Total |
|------------------------|--------------|-----------|----------|
| | Resistentes | Sensibles | |
| Uso previo | 20 (a) | 1 (b) | 21 (a+b) |
| Sin uso previo | 28 (c) | 1 (d) | 29 (c+d) |
| Total | 48 (a+c) | 2 (b+d) | 50 (n) |

Por otra parte, en la Tabla N°9 se describieron los cultivos que presentaron MDR, correspondiendo al 88% del total de cultivos analizados, independiente del uso de antibióticos.

En este caso, se obtuvo un resultado de 0,1640 en la Prueba exacta de Fisher, también menor a 0.05, por lo tanto, ambas variables son independientes, es decir, no están asociadas para el tamaño de la muestra.

Tabla N°9. Resultados de la asociación entre el uso de antibióticos sistémicos previo y los resultados de resistencia o multirresistencia antimicrobiana en perros con pioderma, atendidos en la consulta veterinaria GEV entre enero del 2015 a diciembre de 2017.

| Uso de antimicrobianos | Antibiograma | | Total |
|------------------------|--------------|----------|----------|
| | Resistentes | MDR | |
| Uso previo | 3 (a) | 17 (b) | 20 (a+b) |
| Sin uso previo | 1 (c) | 27 (d) | 28 (c+d) |
| Total | 4 (a+c) | 44 (b+d) | 48 (n) |

CONCLUSIONES

- No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la presentación de resistencia antimicrobiana, según método Kirby Bauer, entre los perros que usaron antibióticos sistémicos previos al diagnóstico de pioderma, con respecto a los que no los utilizaron. Es decir, ambos grupos presentaron resistencia a los antimicrobianos independiente de su uso previo.
- En ambos grupos se observó un elevado porcentaje de multirresistencia, independiente del uso de antimicrobianos.
- Los elevados niveles de bacterias MDR observadas en este estudio puede explicarse por el gran porcentaje de muestras polimicrobianas reportadas en los cultivos. Debido a esta razón, no fue posible determinar la resistencia de los aislamientos de SCP.

BIBLIOGRAFÍA

1. ALLEN, HK.; DONATO, J.; WANG, HH.; CLOUD-HANSEN, KA.; DAVIES, J.; HANDELSMAN, J. 2010. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat. Rev. Micro.* (8): 251–259.
2. 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(23): 8685-8692.
3. BANNOEHR, J.; GUARDABASSI, L. 2012. *Staphylococcus pseudintermedius* in the dog: taxonomy, diagnostics, ecology, epidemiology and pathogenicity. *Vet. Dermatol.* 23(4):253–e52.
4. BARONI, E. 2004. Influencia de la edad y estado sanitario sobre el comportamiento farmacocinético de la sulfametazina en bovinos ("*bos taurus*") y su comparación con bubalinos ("*bubalus bubalis*"). Doctoral dissertation. Madrid, España. Universidad Complutense. 138p.
5. BECKER, K.; BALLHAUSEN, B.; KÖCK, R.; KRIEGESKORTE, A. 2014. Methicillin resistance in *Staphylococcus* isolates: The "mec alphabet" with specific consideration of mecC, a mec homolog associated with zoonotic *S. aureus* lineages. *Int. J. Med. Microbiol.* 304(7):794-804.

6. **BOURÉLY, C.; FORTANÉ, N.; CALAVAS, D.; LEBLOND, A.; GAY, E.** 2018. Why do veterinarians ask for antimicrobial susceptibility testing? A qualitative study exploring determinants and evaluating the impact of antibiotic reduction policy. *Prev. Vet. Med.* 159:123–134.
7. **BLOOM, P.** 2014. Canine superficial bacterial folliculitis: current understanding of its etiology, diagnosis and treatment. *Vet. J.* 199(2):217–222.
8. **CAIN, C.L.** 2013. Antimicrobial Resistance in Staphylococci in Small Animals. *Vet. Clin. Small. Anim.* 43(1): 19-40.
9. **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 pseudointermedius* associated with antibiotic resistance. *Vet. Microbiol.* 157(3-4): 376-382.
10. **CASTELLANOS, L.; RODRIGUEZ, G.; SANTOS, R.** 2011. Aislamiento e identificación bioquímica de microorganismo bacterianos a partir de infecciones de piel en caninos. *Rev. Med. Vet.* (1)22: 21-30.
11. **CAVALCANTI, S.; S. COUTINHO.** 2005. Identificação e perfil de sensibilidade antibacteriana de *Staphylococcus* spp. isolados da pele de cães saudáveis e com piodermite. *Clín. Vet* 58: 60-66.

12. **CLINICAL AND LABORATORY STANDARD INSTITUTE (CLSI).** 2015. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twentieth informational supplement. CLSI, Pennsylvania.
13. **FITZGERALD, R.** 2009. The *Staphylococcus intermedius* group of bacterial pathogens: species re-classification, pathogenesis and the emergence of methicillin resistance. *Vet. Dermatol.* 20(5-6): 490-495.
14. **FOSTER, A.** 2012. Glosario de los términos empleados en este libro. **In:** Manual de Dermatología en pequeños animales y exóticos. 2° Ed. Ediciones S Lexus. pp: 411-413.
15. **GORTEL, K.** 2013. Recognizing Pyoderma, More Difficult than it May Seem. *Vet. Clin. Small. Anim.* 43(1): 1-18.
16. **HANSELMAN, BA.; KRUTH, S.; WEESE, JS.** 2007. Methicillin-resistant staphylococcal colonization in dogs entering a veterinary teaching hospital. *Vet. Microbiol.* 126(1-3): 277–281.
17. **HILL, P.B., LO, A., EDEN, C.A., HUNTLEY, S., MOREY, V., RAMSEY, S., RICHARDSON, C., SMITH, D.J., SUTTON, C., TAYLOR, M.D.,** and others., 2006. Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. *Vet. Rec.* 158(16): 533-539.

18. **HILLIER, A.; LLOYD, D.; WEESE, S., BLONDEAU, J.; BOOTHE, D.; BREITSCHWERDT, E.; GUARDABASSI, L.; PAPICH, M.; RANKIN, S.; TURNIDGE, J.; SYKES, J.** 2014. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). *Vet. Dermatol.* 25(3): 163 – e43.

19. **HUERTA, B.; MALDONADO, A.; GINEL, P.J.; TARRADAS, C.; GÓMEZ-GASCÓN, L.; ASTORGA, R.J.; LUQUE, I.** 2011. Risk factors associated with the antimicrobial resistance of staphylococci in canine pyoderma. *Vet. Microbiol.* 150(3-4): 302–308.

20. **HUGHES LA, WILLIAMS N, CLEGG P, CALLABY R, NUTTALL T, COYNE K, PINCHBECK G, DAWSON S.** 2012. Cross-sectional survey of antimicrobial prescribing patterns in UK small animal veterinary practice. *Prev. Vet. Med.* 104(3-4):309-316.

21. **IHRKE P.J.** 1996. Bacterial Skin Disease in the Dog - A Guide to Canine Pyoderma, Bayer/Veterinary Learning Systems. En Conference Proceeding. Trenton. p. 1-97.

22. **IHRKE, P.J.** 2000. Infecciones integumentarias - infecciones bacterianas de la piel. **In:** Enfermedades infecciosas en perros y gatos. México, D.F: Mc Graw-Hill Interamericana. p, 595602.

23. **KANG, J.H.; CHUNG, T.H.; HWANG, C.Y.** 2017. Clonal distribution of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudointermedius* isolates from skin infection of dogs in Korea. *Vet. Microbiol.* 210:32-37.
24. **LEHNER, G.; LINEK, M.; BOND, R.; LLOYD, D.; PRENGER-BERNINGHOFF, E.; THOM, N.; STRAUBE, I.; VERHEYEN, K.; LOEFFLER, A.** 2014. Case-control Risk Factor Study of Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudointermedius* (MRSP) Infection in Dogs and Cats in Germany. *Vet- Microbiol.* 168(1): 154-160.
25. **LOEFFLER, A.; LLOYD D.H.** 2018. What has changed in canine pyoderma? A narrative review. *Vet. J.* 235: 73-82.
26. **LÓPEZ-PUEYO, A.; BARCENILLA-GAITEB, F.; AMAYA-VILLARC, A.; GARNACHO-MONTERO, J.** 2011. Multirresistencia en unidades de críticos. *Med. Intensiv.* 35(1):41-53.
27. **MAIER, L.** 2015. Dermatitis producidas por bacterias (piodermas) y otras causas. **In:** Tópicos de Dermatología en pequeños animales. 1º Ed. Ediciones Universidad Santo Tomás. pp: 51 – 76.
28. **MAGIORAKOS, A. P.; SRINIVASAN, A.; CAREY, R. B.; CARMELI, Y.; FALAGAS, M. E.; GISKE, C. G.; PATERSON, D. L.** 2012. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 18(3): 268-281.

29. **MONZANT LÓPEZ, GLENDA, CHÁVEZ OBERTO, VICTOR, CARRERO PORTILLO, LILIA.** 2019. Susceptibilidad antimicrobiana de estafilococos aislados en piodermas de caninos de Coro, Venezuela. *Rev. Investig. Vet. Perú*, 30(1): 404-422.
30. **MORRIS, D.; LOEFFLER, A.; DAVIS, M.; GUARDABASSI, L.; WEESE, J.** 2017. Recommendations for approaches to methicillin-resistant Staphylococcal infections of small animals: diagnosis, therapeutic considerations and preventative measures. *Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. Vet. Dermatol.* 28(3): 304-e69.
31. **MILLER W.H.; GRIFFIN C.E.; VAMPBELL K.L.** 2013. Bacterial skin diseases. **In:** Muller & Kirk's Small Animal Dermatology. 7 ed. Elsevier. Pp: 184 – 222.
32. **RED NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA (RENAVE).** 2016. Protocolo de vigilancia y control de microorganismos multirresistentes o de especial relevancia clínico-epidemiológica (Protocolo MMR). [En línea] http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/pdf_2016/Protocolo-MMR.pdf [consulta: 20-06-19].
33. **RUTLAND, BE.; WEESE, JS.; BOLIN, C.** 2009. Human-to-dog transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [letter to editor]. *Emerg. Infect. Dis.* 15(8): 1328.

34. **SASAKI, T.; KIKUCHI, K.; TANAKA, Y.; TAKANHASHI, N.; KAMATA, S.; HIRAMATSU, K.** 2007. Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudointermedius* in a veterinary teaching hospital. *J. Clin. Microbiol.* 45(4): 1118-1125.
35. **SECKERDIECK, F.; MUELLER, RS.** 2018. Recurrent pyoderma and its underlying primary diseases: a retrospective evaluation of 157 dogs. *Vet. Rec.* 182(15):434.
36. **SIEGEL, J. D., RHINEHART, E., JACKSON, M., & CHIARELLO, L.** 2007. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am. J. Infect. Control.* 35(10): S165-S193.
37. **SCOTT-MONCRIEFF, J.C.** 2007. Clinical Signs and Concurrent Diseases of Hypothyroidism in Dogs and Cats. *Vet. Clin. N. Am.- Small Anim. Pract.* 37(4):709-722.
38. **SUMMERS, J.F.; HENDRICKS, A.; BRODBELT, D.C.** 2014. Prescribing practices of primary care veterinary practitioners in dogs diagnosed with bacterial pyoderma. *BMC Vet. Res.* 10(1): 240.
39. **VAN DUIJKEREN, E.; CATRY B.; GREKO, C.; MORENO, M.A.; POMBA, M.C.; PYÖRÄLÄ, S.; RUŽAUSKAS, M.; SANDERS, P.; THRELFALL, E.J.; TORREN-EDO, J. TÖRNEKE, K.** 2011. Review on methicillin-resistant *Staphylococcus pseudointermedius*. *J. Antimicrob. Chemother.* 66(12): 2705-2714.

40. **WEDLEY, A.; DAWSON, S.; MADDOX, T.; COYNE, K.; PINCHBECK, G.; CLEGG, P.; Y JAMROZY, D.; FIELDER, M.; DONOVAN, D.; NUTALL, T.; WILLIAMS, N.** 2014. Carriage of *Staphylococcus* species in the veterinary visiting dog population in mainland UK: Molecular characterisation of resistance and virulence. *Vet. Microbiol.* 170(1-2): 81-88.
41. **WEESE, S.J.; VAN DULJKEREN, E.** 2010. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudointermedius* in veterinary medicine. *Vet. Microbiol.* 140(3-4): 418-429.
42. **WESSE, S.; FAIRES, M.; FRANK, L.; REYNOLDS, L.; BATTISTI, A.** 2012. Factors Associated with Methicillin-resistant versus Methicillin susceptible *Staphylococcus pseudointermedius* Infection in Dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 240 (12):1450-1455.
43. **WHO WORLD HEALTH ORGANIZATION.** 2015. Global action plan on antimicrobial resistance. [En línea] https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf [consulta: 26-03-19].
44. **WU, M.; BURNHAM, C.; WESTBLADE, L.; DIEN BARD, J.; LAWHON, S.; WALLACE, M.; STANLEY, T.; BURD, E.; HINDLER, J.; HUMPHRIES, R.** 2016. Evaluation of oxacillin and cefoxitin disk and MIC breakpoints for prediction of methicillin resistance in human and veterinary isolates of *Staphylococcus intermedius* group. *J. Clin. Microbiol.* 54(3): 535-542.

45. **YOON JW, LEE KJ, LEE SY, CHAE MJ, PARK JK, YOO JH, ET PARK HM.** 2010. Antibiotic resistance profiles of *Staphylococcus pseudointermedius* isolates from canine patients in Korea. *J. Microbiol. Biotechnol.* 20(12): 1764–1768.

46. **ZAKOUR, B.; GUINANE, C.; FITZGERALD, R.** 2008. Pathogenomics of the staphylococci: insights into niche adaptation and the emergence of new virulent strains. *FEMS Microbiol. Lett.* 289(1):1-12.

47. **ZUR, G.; GUREVICH, B.; ELAD, D.** 2016. Prior antimicrobial use as a risk factor for resistance in selected *Staphylococcus pseudointermedius* isolates from the skin and ears of dogs. *Vet. Dermatol.* 27(6): 468–e125.