



Antibioterapia en tiempos de MRSP.

César Yotti Álvarez Ctro Dermatológico Veterinario Skinpet





Estructura de la charla.

SPMR, definición y situación actual.

Los veterinarios clínicos podemos hacer algo para frenar su avance?

Tengo un caso de pioderma por MRSP, como lo trato?

Casos Clínicos.

No hace mucho tiempo...

- Las infecciones bacterianas cutáneas eran frecuentes, pero facilmente manejables.
- Las bacterias responsables eran Sthapylococcus sp, sensibles a la gran mayoría de antibióticos.
- En caso de infección bacteriana cutánea superficial el tratamiento de elección era la Cefalexina o Amoxicilina-Clavulánico.
- En infecciones bacterianas profundas era <u>recomendable</u> realizar cultivoantibiograma, pero estaba justificado el empleo de fluoroquinolonas de modo empírico.

Que es una bacteria SPMR? (S.Pseudintermedius Meticilin Resistente)

- Resistente al antibiótico Meticilina.
- Bacterias portadoras del gen mec-A, que codifica para una proteína fijadora de Penicilinas alterada (PBP2a), con baja afinidad por los Blactámicos.
- Actualmente el indicador laboratorial es la resistencia al antibiótico Oxacilina.
- Este mecanismo confiere resistencia frente a todos los B-lactámicos.

Que es una bacteria SPMR? (S.Pseudintermedius Multirresistente)

 Se aplica el termino de bacteria multirresistente cuando esta es resistente al menos <u>a cuatro grupos</u> de antibióticos diferentes. (Combs et Al)

• El 90% de las bacterias resistentes a Metilicina aisladas del perro, se revelaron como multirresistentes en un estudio clínico (Bemis 2009)

Evolución prevalencia MRSP

- Reconocido por primera vez en Europa y USA en 2004.
- Prevalencia 66,7% perros con pioderma en Japón, 2010.
- Prevalencia 15-40% perros con pioderma en USA.
- Prevalencia 8% 1% en perros sanos de refugio y con hogar, respectivamente en España 2011. (Gomez Sanz 2011)

Antimicrobial susceptibility monitoring of canine and feline skin and ear pathogens isolated from European veterinary clinics: results of the ComPath Surveillance programme. de Jong, A., Youala, M., El Garch, F., Simjee, S., Rose, M., Morrissey, I. and Moyaert, H. (2020), Dermatol, 31: 431-e114. https://doi.org/10.1111/vde.12886

- Muestras de 12 países europeos.
- Procedentes de infecciones cutáneas y óticas, sin tratamientos antibióticos previos.
- 1676 aislados
- Las bacterias aisladas con mayor frecuencia:
- Especie canina: Staphylococcus pseudintermedius, Streptococcus spp, Pseudomonas aeruginosa y Escherichia coli.
- Especie felina: Pasteurella multocida, coagulase-negative staphylococci (CoNS) y Staphylococcus aureus
- En este estudio el 13,8% y el 9,8% de los Staphylococus aislados en el perro y el gato respectivamente, portaba el gen MecA.
- Prevalencia de MRSP 10.6% 2013-2014 6,3% 2008-10
- Prevalencia de MRSA 31,4% 2013-2014 5,4% 2008-10

¿Como podemos frenar el desarrollo de nuevas infecciones por SPMR?

• Evitar el empleo de antibioterapia oral, si no es imprescindible.

"Un gran poder conlleva una gran responsabilidad"



¿Y si tengo que usar un antibiótico?

- Favorecer el cumplimiento.
- Elección de antibiótico adecuado.
- Elección de dosis adecuada.
- Elección de pauta de administración adecuada

Favorecer Cumplimiento.

- Buena comunicación con el propietario.
- NO emplear antibióticos de mayor espectro por su mayor facilidad de administración.
- Información clara y sencilla (Cada 12 horas/Dos veces al día)
- Asesorar sobre correcta administración del antibiótico.(Mezclar con alimentos como quesos frescos o patés)

¿Qué antibiótico?

•Siempre el de menor espectro posible.

 A mayor espectro antibiótico, mayor impacto en flora comensal y desarrollo de resistencias.

•El empleo de **Fluoroquinolónicos y Cefalosporinas de 3ª Generación** promueven la selección de bacterias SPMR o SAMR.

Antibióticos en pioderma

- 1º escalón: Amoxicilina-Clavulánico, Cefalexina, Cefadroxilo, Clindamicina.
- 2º escalón^: Cefovecina, Sulfamidas, Doxiciclina, Minociclina.
- 3º escalón^: Pradrofloxacino, Marbofloxacino, Enrofloxacino.
- Último recurso^^: Rifampicina, Cloranfenicol, Gentamicina, Amikacina.

^Uso basado en cultivo-antibiograma

^^Uso solo en casos excepcionales, preferiblemente por especialistas

¿Que dosis?

- La concentración de antibiótico que restringe la aparición de mutantes resistentes se denomina Concentración Preventiva de Mutantes (CMP)
- **Dosis más altas**, consiguen alcanzar la CMP de modo efectivo y prevenir la aparición de nuevas resistencias.
- Este punto está demostrado en el caso de antibióticos dosis dependientes como las fluoroquinolonas, donde las mutaciones cromosómicas confieren factores de resistencia.
- En antibióticos tiempo-dependientes, donde la resistencia se adquiere por trasferencia genética horizontal, la dosis podría ejercer un papel menos determinante.

¿Cuanto tiempo?

- Debe evitarse el tiempo innecesario de antibiótico, una vez resuelta la infección.
- En medicina humana existen múltiples estudios de la relación de la duración del tratamiento antibiótico con el desarrollo de resistencias.
- Es imprescindible hacer una monitorizacion estrecha de la evolución del paciente.

¿Cual es el lugar de mayor riesgo para la colonización e infección del perro y gato por SPMR?

• LA CLÍNICA VETERINARIA.

- Consultas.
- Hospitalización.
- Cirugía.
- Peluquería.



Recovery of meticillin-resistant *Staphylococcus* species from pet-grooming salons.Gould, A.P., Coyner, K.S., Trimmer, A.M., Weese, J.S. and Budke, C.M. (2020), Vet Dermatol, 31: 262-e60. https://doi.org/10.1111/vde.12839

Staphylococcus meticilin-resistentes fueros aislados en 12 de un total de 19 peluquerías, principalmente S.pseudintermedius, S. aureus and S. schleiferi, a partir de maquinillas eléctricas y tijeras.

Influence of hospital size on antimicrobial resistance and advantages of restricting antimicrobial use based on cumulative antibiograms in dogs with *Staphylococcus pseudintermedius* infections in Japan

Keita Iyori, Taku Shishikura, Kenta Shimoike, Kenichi Minoshima, Ichiro Imanishi, Yoichi Toyoda, 19 May 2021 https://doi.org/10.1111/vde.12975

MRSP fue identificado en 981 perros (42.8%). En grandes hospitales el aislamiento de MRSP fue del 51,1%, mientras que en clínicas pequeñas fue solo de un 34%.

Tras la realización de un programa de antibiogramas seriados previo a la instauración del tratamiento antibiótico, se consiguió aumentar la sensibilidad bacteriana a los antibióticos de modo significativo, en un periodo de solo dos años. Las cepas sensibles a oxacilina pasaron de un 37% a un 61,5% en las muestras estudiadas.

Consecuencias Zoonóticas

- Los perros y gatos pueden actuar como **reservorios** de bacterias resistentes, que interactuan con bacterias de humanos confiriendoles factores de resistencia.
- El contacto con mascotas, es un factor de riesgo en la transmisión de bacterias resistentes. (Niños, ancianos, enfermos)
- Los perros y gatos pueden infectarse por SAMR de origen humano.

Loncaric, I., Künzel, F., Klang, A., Wagner, R., Licka, T., Grunert, T., Feßler, A.T., Geier-Dömling, D., Rosengarten, R., Müller, E., Reissig, A., Spergser, J., Schwarz, S., Ehricht, R. and Monecke, S. (2016), Carriage of meticillin-resistant staphylococci between humans and animals on a small farm. Vet Dermatol, 27: 191-e48. https://doi.org/10.1111/vde.12321

¿Como podemos evitar la propagación y diseminación de SPMR en la clínica?

- Higiene de manos.
- Guantes.
- Indumentaria de protección.
- Limpieza y desinfección de materiales.
- Limpieza y desinfección de superficies.
- Medidas de aislamiento.

Higiene de Manos

- Limpieza de manos, es la medida más importante en la prevención de infecciones nosocomiales.
- Limpiar y desinfectar las manos antes y después de tocar a los animales.
- Implementar técnicas eficaces de lavado de manos.
- No desinfectar sin lavado previo, en caso de suciedad visible en las manos.
- Se desaconseja emplear adornos como relojes, joyas o esmaltes de uñas, que puedan interferir con la limpieza.

Guantes

- LLevar guantes no exime de lavar y desinfectar las manos.
- LLevar guantes, cuando exista riesgo de transmisión de microorganismos infecciosos / Siempre??
- Piodermas, otitis, lesiones en mucosas...
- Quitarse los guantes, antes de tocar equipos como microscopio, ordenador, teléfono...

Limpieza y desinfección de materiales y superficies.

- Utilizar desinfectantes y detergentes aprobados.
- Protocolizar la limpieza y desinfección.
- Dividir la limpieza/desinfección en tareas diarias, semanales y mensuales.
- Identificar y separar objetos limpios de sucios. (Pinzas, conos de otoscopio, estetoscopios..)
- Eliminar residuos clínicos de forma inmediata.

Limpieza y desinfección de materiales/superficies.

- No intercambiar bebederos ni comederos, sin previa limpieza y desinfección.
- Desinfección de bozales y correas de hospitalización.
- En el diseño de la clínica, elegir preferiblemente materiales resistentes a la abrasión, no porosos y de fácil limpieza.
- Evitar decoraciones excesivas y de difícil limpieza, en el área clínica y recepción (Poster, elementos colgantes)

Desinfección material clínico

- Emplear recipientes adecuados y limpios para evitar contaminaciones.
- Preparar solución a concentración indicada por el fabricante.
 (No un "chorrito")
- Sumergir el material en la solución desinfectante. (No un "ratito")

Niveles de desinfeción

- Bajo nivel: Se destruyen la mayor parte de formas vegetativas bacterianas, algunos virus lipídicos y hongos.
- Nivel Intermedio: Destrucción de todas las formas bacterianas vegetativas, micobacterias, virus con envuelta lipídica y hongos, pero no esporas bacterianas.
- Alto Nivel: Destrucción de todos los microorganismos, incluidos Micobacterias y la mayoría de esporas bacterianas.

Productos de desinfección

- Nivel bajo: Lejía (1/10), detergentes.
- Nivel Medio: Clorhexidina, Alcohol 70°, Halógenos, Fenoles,
 Glutaraldehido-fenolato, Ácido peracético
- Nivel Alto: Peróxido de hidrógeno, Ácido peracético Persulfato, N-duopropenida, Aldehidos.
- Esterilización: Autoclave, H2O2, Oxido Etileno, Peracético.

Medidas de aislamiento

- Los animales con infecciones por MRSP confirmadas deberían ser citados a ultima hora del día.
- Evitar esperas en recepción e interaccción con otros pacientes.
- Tomar muestras para cultivo lo antes posible, pero tratarlos como positivos hasta la confirmación.

Medidas de aislamiento

- Todo el material empleado con el paciente afectado por SPMR, debe desinfectarse posteriormente o desecharse en caso de que esto sea posible.
- En caso de paciente colonizados de modo permanente, tomar muestras y establecer un control en el domicilio mediante el empleo de toallitas y champús con CLX.
- Informar al propietario y educar en prácticas de higiene adecuadas de autoprotección.

Tengo un caso de pioderma por SPMR, como lo trato?

Recommendations for approaches to meticillin-resistant staphylococcal infections of small animals: diagnosis, therapeutic considerations and preventative measures. Morris, D.O., Loeffler, A., Davis, M.F., Guardabassi, L. and Weese, J.S. (2017), Vet Dermatol, 28: 304-e69. https://doi.org/10.1111/vde.12444

Tengo un caso de pioderma por SPMR, como lo trato?

- En pioderma superficial:
- Antisépticos tópicos. (Clx)
- Antibióticos tópicos (ácido fusídico, mupirocina)
- Antibioterapia sistémica, solo en casos excepcionales, en función de cultivo y antibiograma

Clorhexidina

- Antiséptico clorado perteneciente al grupo de las biguanidas, muy eficaz frente a hongos, virus con cubierta como Herpesvirus o Influenza,y la mayoría de las bacterias gram positivas y negativas.
- No es eficaz frente a algunas cepas de Pseudomonas spp, Proteus spp y Serratia spp.

 De sus distintas sales, diacetato, diclorhidrato y diguclonato, este último es el más soluble en agua, de carácter inodoro, incoloro y de gusto amargo.

Clorhexidina

Mecanismo de acción dual:

- Capacidad para difundir de modo pasivo a través de la membrana celular bacteriana, a bajas concentraciones tiene un efecto bacteriostático debido a la producción de alteraciones osmóticas de membrana.
- A concentraciones elevadas su efecto es <u>bactericida</u> debido a la precipitación de proteínas y ácidos nucleicos.

Clorhexidina

- Efecto residual prolongado, al menos 24 h, variable en función de formulación de cada producto.
- La concentración más recomendable es de entre el 2% y el 4%, para optimizar su acción antibacteriana.
- Puede combinarse con otros productos para obtener un efecto antibacteriano sinérgico como; Fitoesfingosina, Miconazol o Tris-EDTA.

In vitro miconazole susceptibility of meticillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius and Staphylococcus aureus. Weese, J.S., Walker, M. and Lowe, T. (2012), Veterinary Dermatology, 23: 400-e74. https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01068.x

Tengo un caso de pioderma por SPMR, como lo trato?

•En pioderma profunda:

- Valoración cuidadosa del paciente.
- Estudio citolológico.
- Cultivo bacteriano del exudado profundo o tejido obtenido por biopsia.
- Antibiograma (CMI)
- Uso de antibióticos en base a escalado de potencia y riesgo.

Informe y envío de la muestra

- Reseñar y especificar origen de la muestra enviada.
- Aportar datos clínicos y epidemiológicos.
- Tratamientos antibióticos previos.
- No enviar muestras el fin de semana.
- Enviar en sobres acolchados o en recipientes de protección.

Procesado y conservación de la muestra

- Cuidado de poner en contacto la muestra con antisépticos.
- Evitar contacto con formaldehído en muestras obtenidas por biopsia.
- Empleo de recipientes estériles, cerrados herméticamente, muestra vehiculada en suero fisiológico, para cultivos bacterianos de tejido.
- Empleo de Hisopo con medio de transporte bacteriano, para muestras superficiales.

Procesado y conservación de la muestra

- Identificar recipiente con nombre del animal y fecha de recogida.
- Mantener a temperatura ambiente.
- Tiempo recomendado para cultivo bacteriano de un hisopo con medio < 2-4 horas (sin medio 15 minutos)
- Máximo 24 horas para cultivo bacteriano fiable.
- En caso de no poder respetar los plazos, mantener refrigerado.(48 horas)

Interpretación de Antibiograma

- Evalúa la respuesta "in vitro" de un microorganismo a la acción de uno o vários antibióticos.
- Su finalidad es predecir el éxito o el fracaso del tratamiento antimicrobiano de forma individual.
- Los resultados tienen un gran valor en estudios epidemiológicos y alertas sanitarias.
- Concentración mímima inhibitoria (CMI), es la menor concentración de una gama de diluciones de un antibiótico, que provoca una inhibición de cualquier crecimiento bacteriano visible "in vitro".
- Es el valor fundamental de referencia que permite establecer una escala de actividad del antibiótico frente a diferentes especies bacterianas, se mide en µgr/ml.

Interpretación CMI

- Sensible: Buena probabilidad de éxito terapéutico en el caso de un tratamiento a la dosis habitual.
- Intermedio: Éxito terapéutico imprevisible. Se puede conseguir efecto en ciertas condiciones, fuertes concentraciones locales o aumento de posología.
- Resistente: Posibilidad de éxito terapéutico nula o muy reducida.

- Mestizo
- 10 años.
- Macho.
- Motivo de la consulta:
 Alopecia y manchas
 costrosas en la piel.
 VAS 8





- Historia clínica de prurito crónico.
- Ha recibido tratamiento con glucocorticoides inyectables de modo esporádico.
- Rasurado reciente del manto en zonas más afectadas.
- Terapia tópica con varias cremas polifarmaceúticas (Diprogenta®, Positon®)



oAmoxicilina-Clavulánico, 22 mg/kg cada 12 horas 14 d.

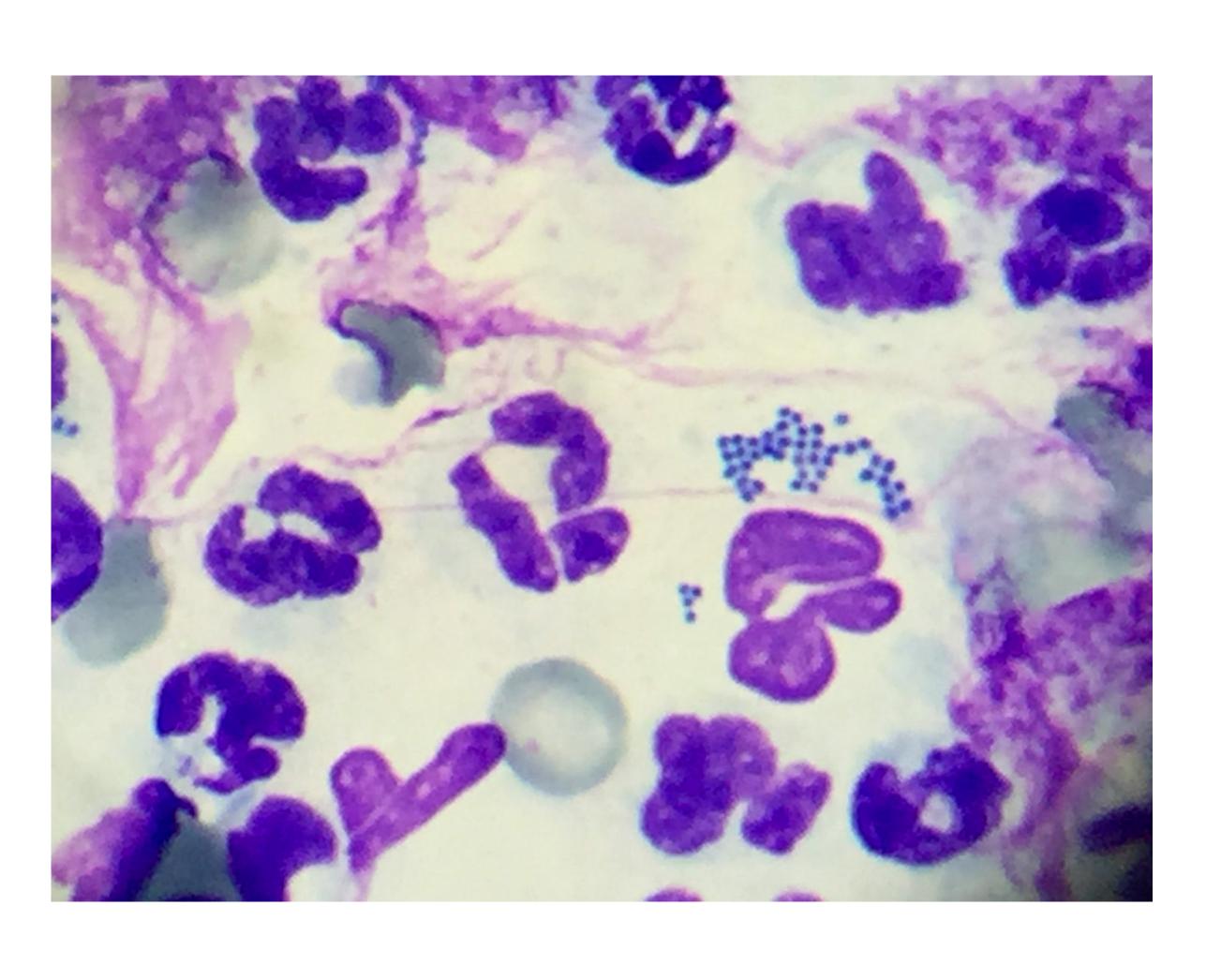
oCefovecina, 8 mg/kg cada 14 días (2 dosis)

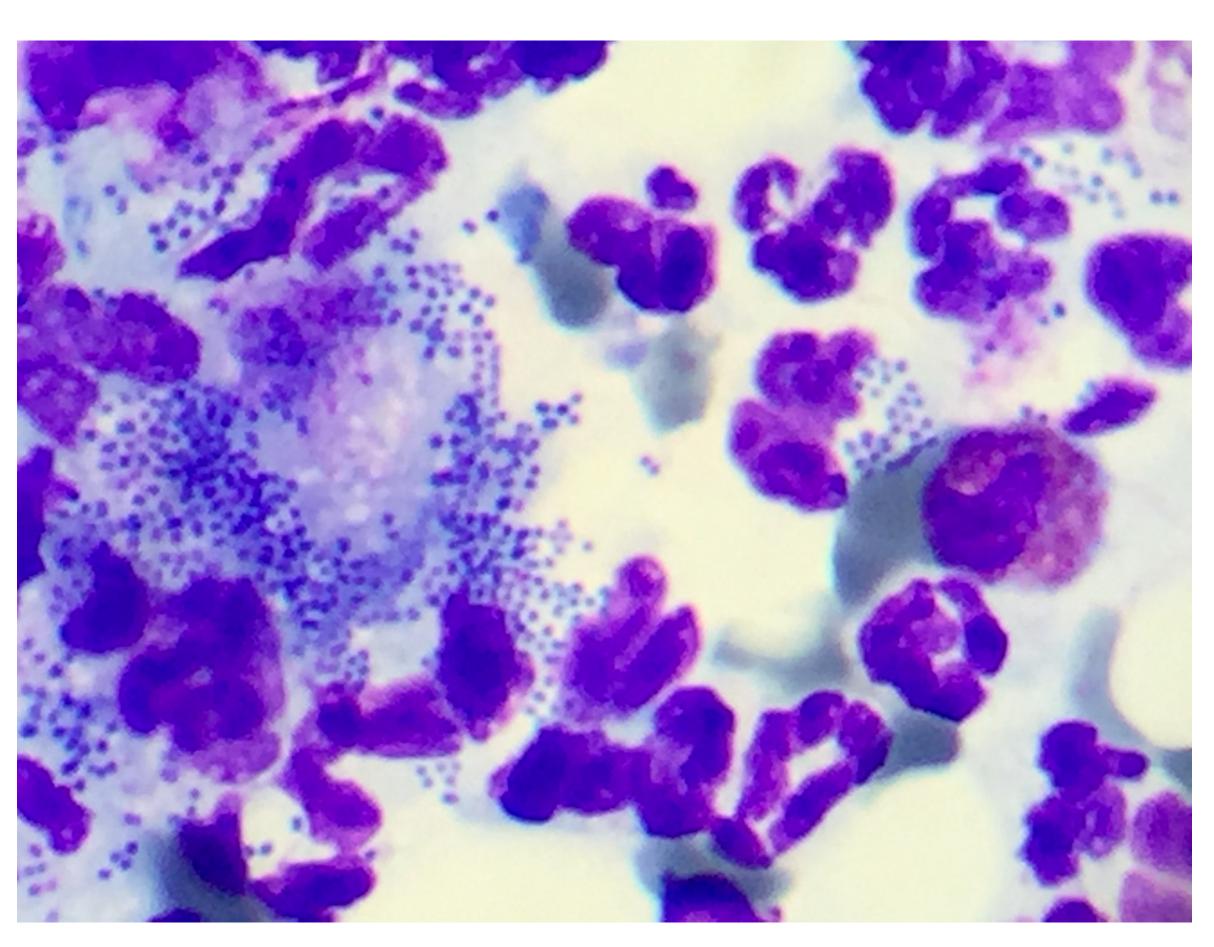
oEnrofloxacino 5 mg/kg Sid 14 d.





Citología por impronta.





Opciones de tratamiento.

- A. Terapia tópica antiséptica- antibiótica.
- B. Antibioterapia basada en cultivo-antibiograma.

IDENTIFICACIÓN Staphylococcus pseudintermedius P Colonias aisladas Abundantes

Bencilpenicilina RESISTENTE (>=0,5)

Oxacilina RESISTENTE (>=4)

Amoxicilina/Ac.clavulánico RESISTENTE (<=2)

Cefalotina RESISTENTE (>=32)

Cefalexina SENSIBLE (16)

Cefpodoxima RESISTENTE (2)

Ceftiofur SENSIBLE (<=1)

Cefovecina RESISTENTE (>=8)

Ceftazidima SENSIBLE (<=0,12)

Imipenem RESISTENTE (8)

Enrofloxacina RESISTENTE (>=4)

Marbofloxacina RESISTENTE (>=4)

Ciprofloxacina SENSIBLE (<=0,06)

Pradofloxacina RESISTENTE (2)

Trimetoprim/Sulfametoxazol SENSIBLE (<=10)

Gentamicina RESISTENTE (>=16)

Amikacina SENSIBLE (4)

Clindamicina RESISTENTE (>=4)

Resistencia Inducible a Clindamicina Negativo

Eritromicina RESISTENTE (>=8)

Ácido Fusídico SENSIBLE ()

Doxiciclina INTERMEDIO (8)

Minociclina RESISTENTE (>=16)



¿Usamos Ciprofloxacino?

- Absorción muy variable en la especie canina, cuando se administra en forma de tabletas genéricas por vía oral
- o Posible variación entre distintas formulaciones.
- Dificultad de disolución en intestino delgado.

Ciprofloxacin pharmakokinetics in clinical canine patients Papich J Vet Intern Medicine 2017.

Ciprofloxacin pharmacokinetics and oral absorption of generic ciprofloxacin tablets in dogs Mark G Papich . 2012 Jul;73(7):1085-91. doi: 10.2460/ajvr.73.7.1085.

¿Sulfamidas?

- Evitar su uso continuado más de 21 días.
- No usar en razas sensibles pe Doberman Pinscher.
- Riesgo de KCS
- Nefrotoxicidad.
- Eritema multiforme/ Necrolisis epidérmica tóxica.

Tratamiento

- · Baños con champú de Clorhexidina- Miconazol 2% cada 48 horas.
- Recomendar empleo de guantes a los propietarios, para realizar los baños terapéuticos.
- Tiempo de contacto del champú 10 minutos.
- · Duración del tratamiento 14 días.
- · Revisión y monitorización citológica de la respuesta al tratamiento.
- · Búsqueda de causa primaria.



14 días tratamiento



- Bull terrier
- Hembra
- 6 años
- Motivo de consulta:
- Lesiones costrosas multifocales.
- Pérdida de apetito





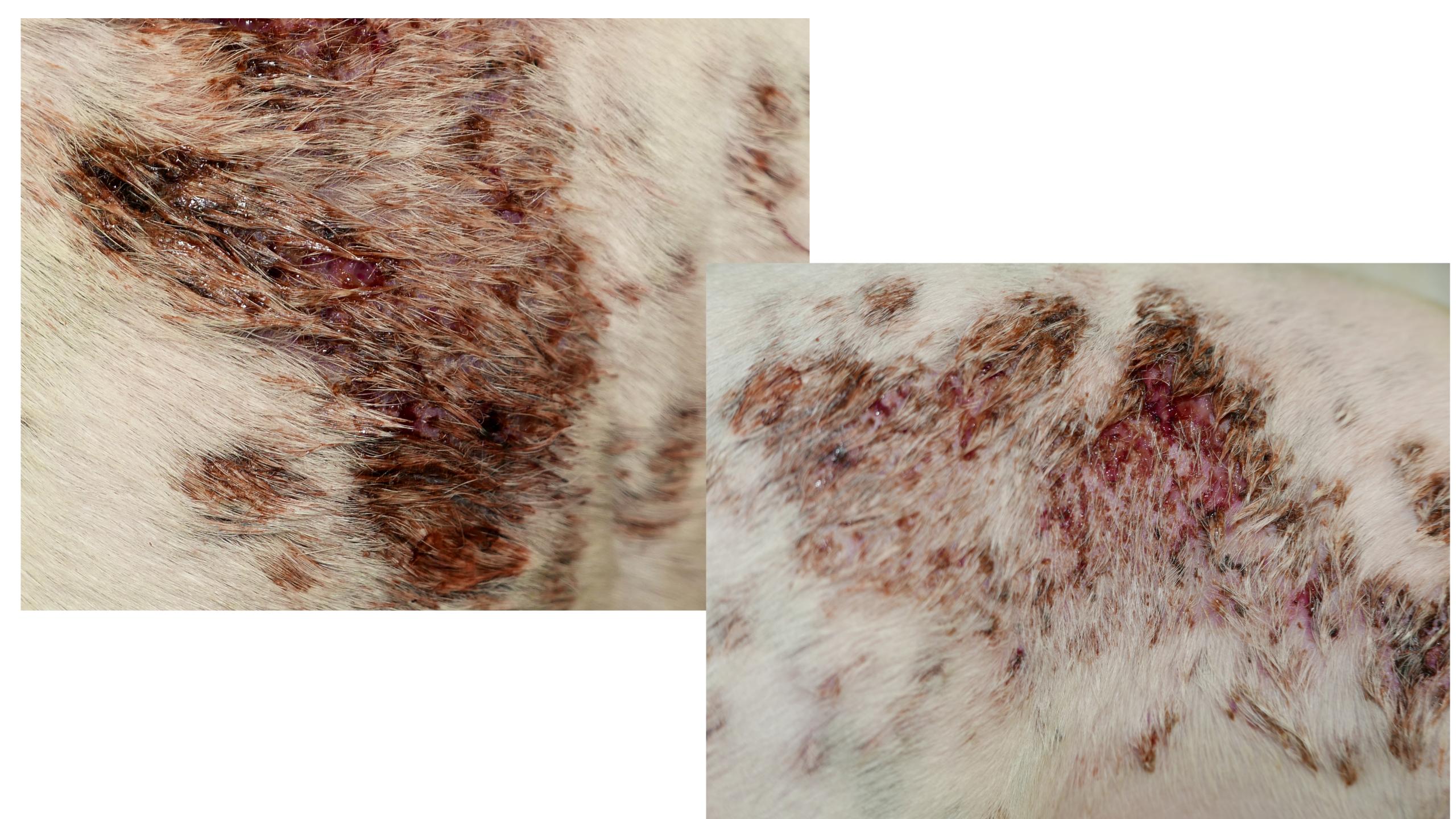
- Cuadro de prurito crónico.
- Ha realizado varias dietas de eliminación, sin éxito.
- Ha sido tratado con corticoterapia oral e inyectable de modo esporádico.
- Ha recibido múltiples tratamientos antibióticos hasta la fecha.



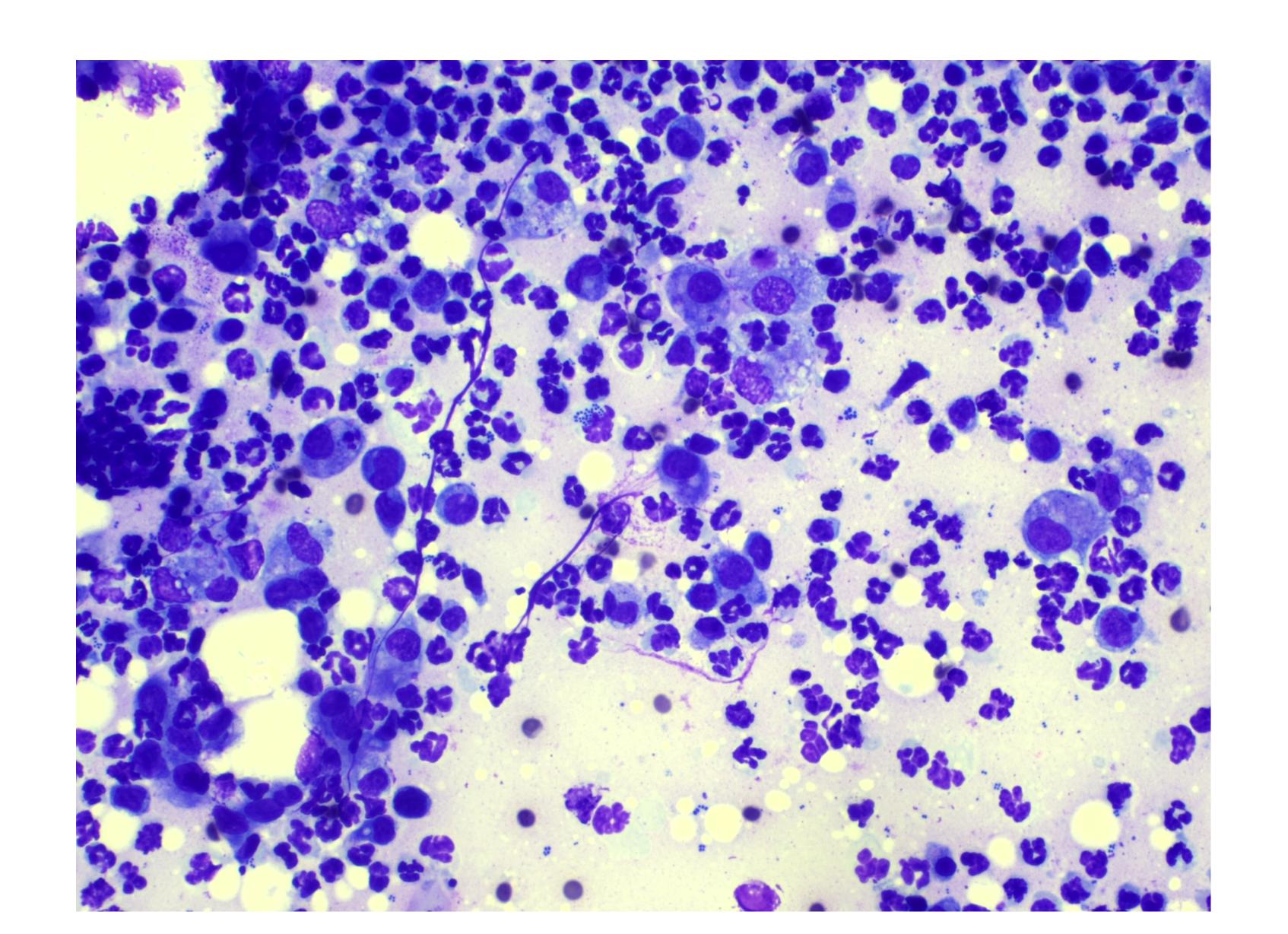
- Antibioterapia administrada en el último año:
- Cefalexina.
- Amoxicilina-Clavulánico + Metronidazol.
- Marbofloxacino.
- Ciprofloxacino.

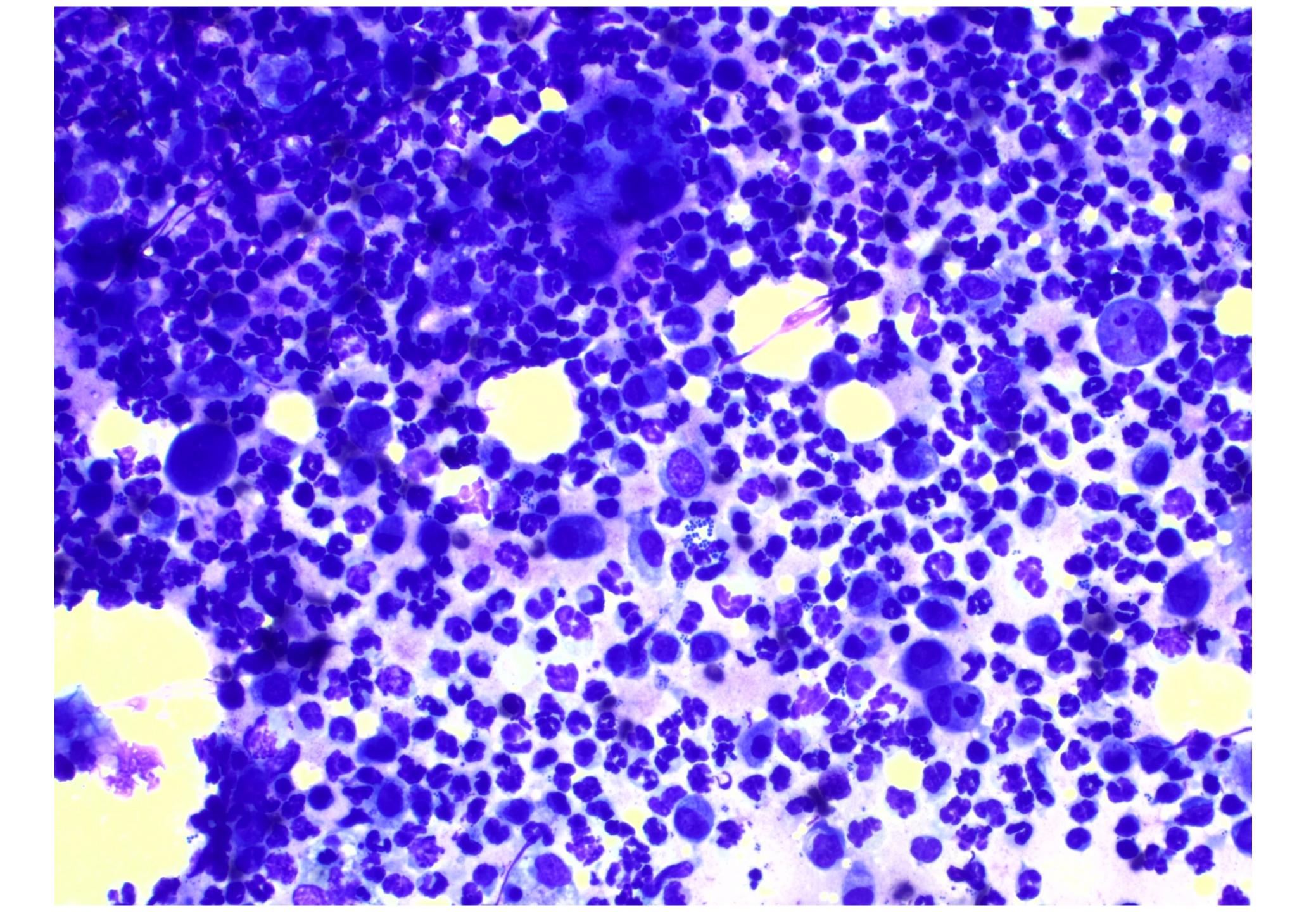




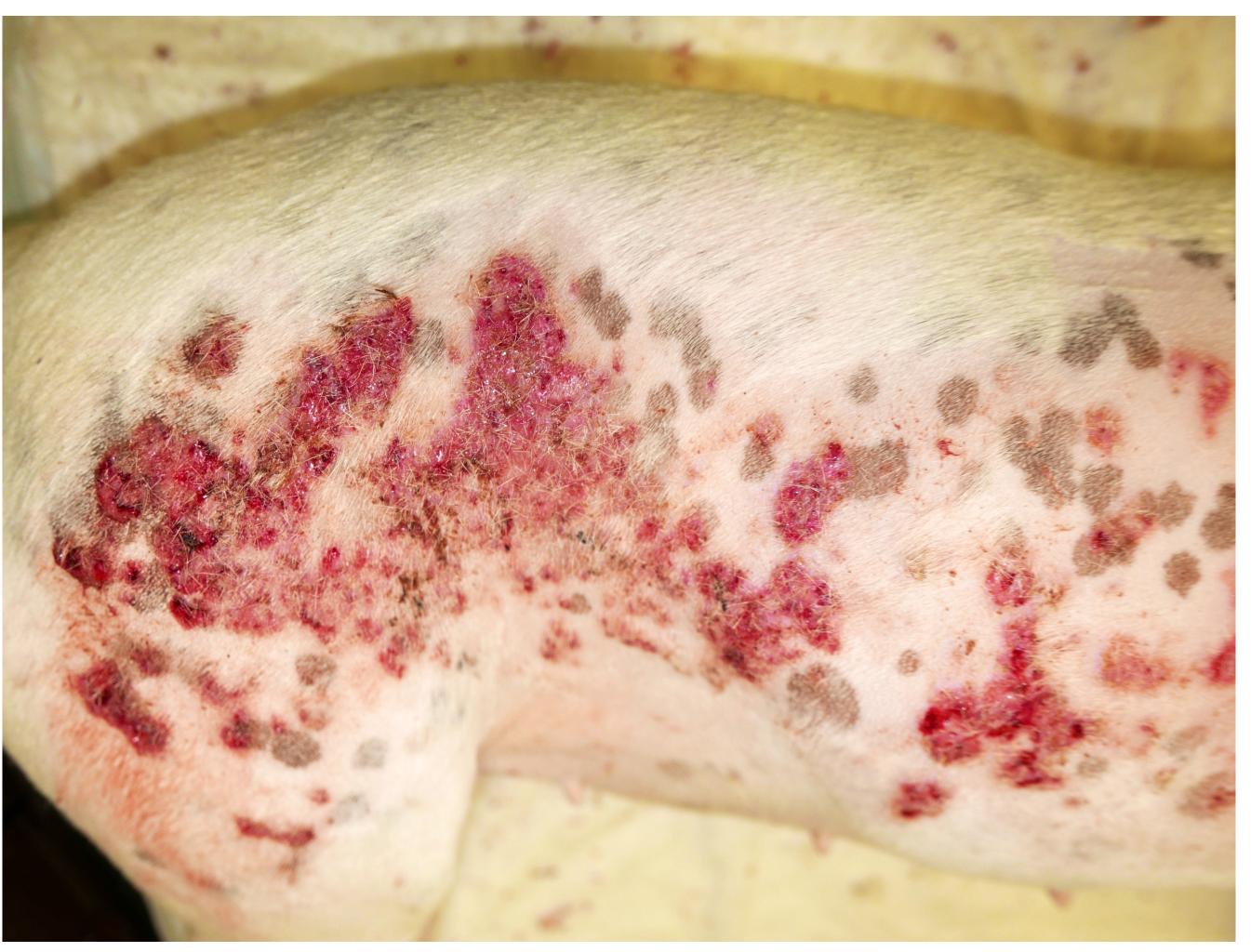


Estudio citológico









Cultivo- antibiograma.

Staphylococcus pseudintermedius.

| Ácido Fusídico R<24 <s< th=""><th>36 mm</th></s<> | 36 mm |
|---|-------|
| Amikacina R<15-16 <s< td=""><td>25 mm</td></s<> | 25 mm |
| Ciprofloxacino R<21 <s< td=""><td>0 mm</td></s<> | 0 mm |
| Clindamicina R<15-20 <s< td=""><td>0 mm</td></s<> | 0 mm |
| Doxiciclina R<21-24 <s< td=""><td>18 mm</td></s<> | 18 mm |
| Enrofloxacino R<17-22 <s< td=""><td>0 mm</td></s<> | 0 mm |
| Eritromicina R<14-22 <s< td=""><td>0 mm</td></s<> | 0 mm |
| Gentamicina R<13-14 <s< td=""><td>0 mm</td></s<> | 0 mm |
| Marbofloxacino R<15-19 <s< td=""><td>0 mm</td></s<> | 0 mm |
| Minocilina R<20-23 <s< td=""><td>19 mm</td></s<> | 19 mm |
| Oxacilina R<17 <s< td=""><td>0 mm</td></s<> | 0 mm |
| Pradofloxacino R<20-23 <s< td=""><td>16 mm</td></s<> | 16 mm |
| Rifampicina R<17-19 <s< td=""><td>37 mm</td></s<> | 37 mm |
| Sulfatrimetroprim R<11-15 <s< td=""><td>14 mm</td></s<> | 14 mm |
| Tetraciclina R<19-22 <s< td=""><td>17 mm</td></s<> | 17 mm |



Rifampicina

- Potencialmente hepatotóxica.
- Realizar hematología-bioquímica cada 7 d.
- Especial atención ALT, PA y Bilirrubina.
- Mayor riesgo en tratamientos de más de 21 días.

Rifampicina

- Dosis de 5 mg/kg cada 12 horas.
- Acción bactericida frente a Staphylococcus spp.
- Tiñe las secrecciones de color anaranjado.
- Crea resistencias con rapidez. (Dosis mínima 6 mg/kg cada 24 h)

Genomic and *in vitro* pharmacodynamic analysis of rifampicin resistance in multidrug-resistant canine *Staphylococcus pseudintermedius* isolates <u>Karly Hicks</u>, <u>Yongjun Tan</u>, <u>Wenqi Cao</u> <u>Terri Hathcock</u> <u>Dawn Boothe</u>, <u>Robert Kennis</u>, <u>Dapeng Zhang</u>, <u>Xu Wang</u>, <u>Amelia White</u>: 21 April 2021

Tratamiento

- Rifampicina 5 mg/kg cada 12 horas.





28 días

Rifampicin treatment of canine pyoderma due to multidrug-resistant meticillin-resistant staphylococci: a retrospective study of 32 cases .Michela De Lucia*, Mar Bardagi†, Elisabetta Fabbri‡, Diana Ferreira§, Lluis Ferrer¶, Fabia Scarampella**, Giordana Zanna†† and Alessandra Fondati‡‡ Vet Dermatol 2017; 28: 171–e36 DOI: 10.1111/vde.12404

La Rifampicina oral como única terapia antimicrobiana sistémica (dosis media 5 mg/kg dos veces al día) fue efectiva en el 71,88% de los casos.

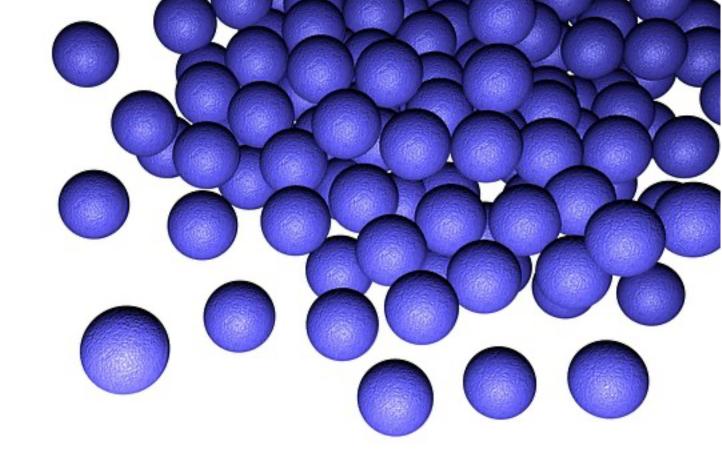
En la mayoría de los casos se utilizaron también antimicrobianos tópicos.

La duración media del tratamiento con rifampicina fue de 5 semanas para pioderma superficial y de 4 semanas para pioderma profunda.

Se produjeron signos gastrointestinales en el 15% de los perros tratados.

Hubo aumento estadísticamente significativo de los valores de ALT (P = 0,045) y ALP (P = 0,0002) después de 3-4 semanas de tratamiento.

El aumento medio fue igual a 0,3 y 91,5 del límite superior de los rangos de referencia para **ALT y ALP**, respectivamente.



Muchas Gracias!



