

Terapia con antibióticos en Dermatología

Los antibióticos son drogas de frecuente y muy útil implementación en dermatología. Son las drogas de elección para la terapia de piodermias de diferentes orígenes.

Para poder utilizarlos criteriosamente, se deben tener en cuenta aspectos referidos al germen actuante, la localización del mismo, aspectos referidos a las drogas individuales y aspectos referidos al individuo.



MV Pablo Manzuc
pmanzuc@gmail.com
+54-11-4599-7918
+54 (9) 11-6523-2017

✓ Aspectos referidos al germen: *Staphylococcus intermedius* es la bacteria involucrada más frecuentemente en piodermias caninas. Es un coco gram (+), residente natural de la superficie epidérmica de caninos, altamente sensible a múltiples antibióticos como Cefalosporinas de 1ra generación (Cefalexina o Cefalotina), Penicilinas anti-estafilococos (Oxacilina o Cloxacilina), Aminopenicilinas potenciadas (Amoxicilina + Ac. Clavulánico), Sulfas potenciadas, Fluoroquinolonas, Lincomicinas y Macrólidos. *Staphylococcus intermedius* posee β -lactamasas en su superficie. En los últimos años han aparecido cepas meticilina resistente y cepas resistentes a todas las fluoroquinolonas. Esto resulta una alarma ante la posible llegada de gérmenes multirresistentes. Una de las principales características de *Staphylococcus intermedius* es su capacidad para permanecer viable dentro de fagocitos (macrófagos y polimorfonucleares neutrófilos), en donde muchos de los antimicrobianos usados habitualmente no alcanzan concentraciones adecuadas. En el caso de piodermias profundas y de piodermias interdigitales, en un 40 % de las mismas se encuentran otros gérmenes además de *Staphylococcus intermedius*, siendo los más usuales bacilos gram (-) como *Pseudomona aeruginosa* o *Escherichia coli*. Por lo tanto es importante el uso de cultivos bacterianos para tipificar adecuadamente la flora bacteriana implicada en una piodermia profunda. Esto no es igual para piodermias superficiales, en donde los cultivos bacterianos no son útiles ya que se suele obtener desarrollo de bacterias epidérmicas superficiales sin brindar datos de su real implicancia en el proceso.

Aspectos referidos a la localización del germen:

El germen se halla localizado en la piel, superficialmente o dentro del folículo piloso en las piodermias superficiales, o llegando a niveles dérmicos o incluso más profundos en el caso de piodermias profundas. La piel es un órgano poco irrigado, que recibe un bajo porcentaje del gasto cardíaco. Este factor dificulta la llegada de los antibióticos a su sitio de acción. Si bien cuando la piel se halla inflamada o la temperatura externa se eleva, la piel se ve más



Ulceras cutáneas en una lesión tipo “Panal de Abejas” indicativa de Piodermia Profunda (celulitis)

Foliculitis profunda en un canino afectado de Demodicosis Juvenil Generalizada. Estas lesiones favorecen la generación de microgranulomas.

irrigada gracias a la vasodilatación local que inducen estas dos circunstancias. Por esto es que las drogas más liposolubles son las que mejor llegan a la piel. Respecto de los cambios cutáneos ocurridos en una piodermia profunda, es importante recordar que la epidermis suele hallarse necrosada o ulcerada, la dermis e incluso el tejido subcutáneo están siendo invadidos por una enorme cantidad de células inflamatorias, fundamentalmente polimorfonucleares neutrófilos (que liberan al entorno todo su caudal enzimático) y macrófagos. También están actuando múltiples mediadores químicos (interleuquinas, factores de quimiotaxis, eicosanoides, etc.) que atraen más células, producen más inflamación y perpetúan el cuadro. En conjunto, todas estas situaciones inducen un gran daño tisular, destruyendo membranas basales y folículos pilosos. La ruptura de las membranas basales foliculares expone a la dermis la queratina del pelo, lo que favorece la cronificación de la inflamación y la formación de granulomas. Este es un ambiente sumamente congestivo y vascularizado, que facilita la llegada de drogas antimicrobianas a la zona. Sin embargo, la enorme cantidad de exudado purulento y detritus celulares dificulta la actividad de algunos antibióticos (como las Penicilinas). También se producen múltiples microgranulomas (favorecidos por la queratina liberada de folículos pilosos dañados) que en su interior contienen fagocitos y bacterias viables. Estos microgranulomas son sitios donde los antibióticos no llegan adecuadamente, y por tanto son nichos a partir de los cuales puede recidivar un cuadro piodérmico. Por otro lado, *Staphylococcus intermedius* muchas veces se ubica en el medio intracelular, permaneciendo viable y al reparo de muchos antibióticos (especialmente los hidrosolubles) que no penetran dentro de las células.

✓ Características Individuales: En este ítem consideramos el estado inmunitario del paciente, ya que si es inmunocompetente podremos utilizar antibióticos bacteriostáticos, mientras que si esta inmunocomprometido debemos utilizar antibióticos bactericidas. También dentro de las características individuales se hallan aspectos referidos a la presencia de alteraciones hepáticas, renales, cardíacas o metabólicas que presenta el paciente, para poder decidir la conveniencia o no de administrar antibióticos que puedan complicar dichas alteraciones.

✓ Aspectos referidos a las drogas: Respecto de las posibles drogas antimicrobianas a utilizar, y teniendo en cuenta las anteriores características del germen y el tejido donde éste se encuentra, las condiciones que debiera reunir un antibiótico para ser usado en una piodermia superficial y/o profunda son:

- Actividad contra gram (+), bactericida o bacteriostática dependiendo del tipo de paciente y del tipo de infección.
- Actividad extendida para gram (-) en piodermias profundas.
- Buena performance en exudado purulento.
- Buen ingreso al entorno intracelular sin perder actividad
- Adecuado ingreso a tejido fibroso y microgranulomas
- Seguridad y practicidad para ser utilizado por largos períodos de tiempo.

En este contexto, las cefalosporinas de 1ra generación (Cefalexina y Cefadroxilo) tienen múltiples características deseables, aunque su escaso ingreso al medio intracelular y su poca difusión dentro del tejido fibroso (debidos ambos a su poca liposolubilidad) constituyen debilidades a tener en cuenta. Las fluoroquinolonas son otra buena opción, tratándose de drogas altamente lipofílicas, con buena difusión en tejido fibroso y en el medio intracelular y la ventaja adicional de su actividad extendida a gérmenes gram (-). Estos antibióticos logran concentraciones tisulares, especialmente en exudados purulentos, muy superiores a las de otros antibióticos, incluyendo Cefalexina. Está demostrado que la Enrofloxacin ingresa muy fácilmente a las células fagocíticas, especialmente los polimorfonucleares neutrófilos. Luego, al ser estos neutrófilos atraídos al foco infeccioso (por Quimiotaxis) llegan con Enrofloxacin en su interior, la cual es liberada en el foco infeccioso (cuando el neutrófilo se muere) o permanece activa en su citoplasma, colaborando en la muerte de las bacterias fagocitadas. Las Penicilinas anti-estafilococos y las Aminopenicilinas tienen en contra su disminuida actividad en exudados purulentos. Los Macrólidos y las Lincomicinas son bacteriostáticos contra gram (+) muy útiles en piodermias superficiales o donde el organismo no este inmunosuprimido. La Rifampicina es un antibiótico bactericida (dependiendo de la dosis) con actividad intracelular, por lo que resulta una muy buena opción en piodermias crónicas donde el crecimiento bacteriano se ha estancado en una meseta. Sin embargo *Staphylococcus intermedius* adquiere rápidamente resistencia a la Rifampicina, lo que junto a su potencial hepatotóxico constituyen sus dos grandes desventajas. En piodermias crónicas y profundas que muestran refractariedad o respuesta muy lenta a la administración de Cefalexina o Enrofloxacin, el agregado de Rifampicina a la terapia (durante 7 a 14 días) es una medida que favorece enormemente la resolución de la infección.

¿Cuánto tiempo debe durar la terapia con antibióticos? Este resulta ser un factor clave, especialmente en piodermias profundas, sobre todo porque la infección no estará totalmente curada hasta que no se hayan eliminado todas las bacterias sobrevivientes en microgranulomas dérmicos, tanto fuera como dentro de los fagocitos (en el medio intracelular). No existe un período fijo de tiempo, sino aproximado. El parámetro a utilizar es el estado de la piel. Los antibióticos en piodermias superficiales deben ser administrados hasta 2 semanas más luego de la resolución de todos los signos visibles o palpables, y en piodermias profundas hasta 4 semanas más luego de la desaparición de todos los signos visibles o palpables de piodermia. Por lo tanto el tiempo total termina siendo variable, aunque es frecuente observar terapias con antibióticos que suelen superar los 30 días en piodermias superficiales y los 3 a 4 meses de duración en piodermias profundas. Si se suspenden los antibióticos, y la piodermia recidiva dentro de los 7 a 10 días, esto es indicativo de un cese prematuro de la terapia y de la supervivencia de gérmenes en la dermis, sobre todo si las lesiones de las recidivas se inician debajo de la epidermis, como nodulaciones con material purulento. Esto es frecuentemente observado en piodermias interdigitales profundas. Al tratar una piodermia profunda, si el antibiótico inicialmente utilizado es cefalexina, es útil en el último mes de terapia agregar una fluoroquinolona (Enrofloxacin) como segundo antibiótico, para contribuir a eliminar las bacterias en los lugares donde la cefalexina no llega adecuadamente (microgranulomas y medio intracelular). Por otro lado, Cefalexina y Enrofloxacin ejercen un efecto sinérgico, favoreciendo esto a la eliminación de bacterias libres que pudieran haber quedado viables.



Piodermia profunda a la que se le administró antibióticos por poco tiempo, con reagudización de las lesiones desde la dermis hacia la superficie.

⇒ **Piodermias Refractarias:** Son infecciones bacterianas que no responden adecuadamente a una terapia adecuada. Las causas de esta falta de respuesta pueden ser:

1. Terapia inadecuadamente cumplida por el dueño, sea porque no le puede administrar adecuadamente los medicamentos, porque el paciente los escupe, los vomita, o porque deliberadamente al propietario “le pareció” que era mucho antibiótico o mucho tiempo, disminuyendo la dosis, alargando el intervalo entre dosis o directamente suspendiendo la terapia.

2. El cuadro clínico no corresponde a una piodermia. Existen un grupo de enfermedades que clínicamente se asemejan mucho a piodermias, pero tienen un origen diferente. En este grupo entra la dermatitis facial juvenil, la foliculitis eosinofílica, las enfermedades del complejo pénfigo, algunas reacciones adversas a drogas (la cefalexina y las sulfas están reportadas como posibles causantes), la paniculitis estéril nodular, el complejo granuloma y piogranuloma estéril idiopático, etc. La mayoría de estas enfermedades se diagnostican mediante estudios histopatológicos, por lo tanto, una de las medidas más adecuadas ante la presencia de una “*piodermia refractaria*” es confirmar la presencia de una piodermia mediante una biopsia de piel.



Pénfigo Foliáceo presentándose clínicamente como una piodermia.

3. La piodermia es causada por bacterias resistentes. Esta situación es la más rara, ocurre en piodermias profundas (muchas veces interdigitales) y la resolución del cuadro estará dada por la identificación correcta del germen y su sensibilidad a antibióticos.

4. Se administran conjuntamente medicamentos que interfieren con el efecto del antibiótico, como inmunosupresores o glucocorticoides. En estos casos, el solo hecho de retirar la droga que interfiere es suficiente para que el cuadro resuelva.

⇒ **Piodermias Recidivantes:** Son aquellas en donde la infección bacteriana es adecuadamente controlada, sin embargo el cuadro se repite al cabo de algunos días o semanas. Básicamente existen 3 causas de piodermias recidivantes:

1. El tiempo de duración de la terapia fue inadecuadamente corto, quedando bacterias viables en la dermis. En este caso, al cabo de pocos días, la infección bacteriana se desarrolla de un modo especial, desde la dermis hacia la superficie, apareciendo primero nódulos cutáneos, que se agrandan y se ulceran, liberando su exudado a la superficie cutánea.

2. La enfermedad primaria causante de la piodermia no fue diagnosticada, no fue tratada o la terapéutica no fue efectiva. En este caso la piel nuevamente se infecta secundariamente. La piodermia debe ser nuevamente eliminada y cuando este controlada se deben tomar medidas para la enfermedad primaria, para así evitar futuras recidivas de la infección.

3. El cuadro se trata de una piodermia primaria. En este caso no hay enfermedades de base, y la infección recidiva sin causa aparente. NO es la misma

infección mal curada, sino una nueva infección. Ejemplos de piodermias consideradas primarias son: la Celulitis del Ovejero Alemán, la Foliculitis Piotraumática del Golden, Labrador y San Bernardo y se cree que algunas foliculitis del manto de pelo corto. El diagnóstico de una piodermia primaria se establece mediante el descarte de todas las posibles enfermedades de base que puedan ser causa de la recidiva de la infección.

Mas allá del uso de los antibióticos para tratar y diagnosticar piodermias, los antibióticos se usan también durante las 3 a 4 semanas previas a la toma de una biopsia (para limpiar la muestra de posibles infecciones que dificulten el diagnóstico histopatológico), y para el diagnóstico del prurito (ya que las piodermias son un factor sumador de prurito). Es oportuno aclarar que todo protocolo diagnóstico de alergia (alimentaria o ambiental) y todas las medidas terapéuticas antipruriginosas deben comenzar con un adecuado control de las piodermias asociadas.

Referencias y Lecturas Sugeridas

1. Locke PH, Harvey RG, Mason IS, *Manual de Dermatología en Pequeños Animales*, ed. Harcourt. Vol. 1. 1999: British Small Animal Veterinary Association (BSAVA).
2. Nesbitt GH, Ackerman LJ, *Dermatología Canina y Felina*. 1ra edición ed, ed. E. Intermédica. Vol. 1. 2001.
3. Scott DW, Miller WH, Griffin CE, *Muller & Kirk 's Small Animal Dermatology*. 6th Edition ed, ed. W B Saunders Company. Vol. 1. 2001.
4. Plumb DC, *Manual de Farmacología Veterinaria*. 5 ed, ed. Intermédica. Vol. 1. 2006.
5. Beco, L. and J. Fontaine, Diagnóstico y tratamiento de las piodermias. *Consulta Difus. Vet.*, 2000. 8(72): p. 71-82.
6. Bousquet, E., et al., Post-antibiotic effect of cephalexin against isolated of *Staphylococcus intermedius* obtained from cases of canine pyoderma. *Veterinary Dermatology*, 1999. 10: p. 253-255.
7. Burkett, G. and L.A. Frank, Comparison of production of *Staphylococcus intermedius* exotoxin among clinically normal dogs, atopic dogs with recurrent pyoderma and dogs with a single episode of pyoderma. *JAVMA*, 1998. 213(2): p. 232-234.
8. Carlotti, D.N. and A. Atance, El empleo de la rifampicina en el tratamiento de las piodermias profundas crónicas del perro: revisión bibliográfica y presentación de trece casos clínicos. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales (Avepa)*, 1997. 17(4): p. 211-226.
9. Carlotti, D.N., et al., Therapy of difficult cases of canine pyoderma with marbofloxacin: a report of 39 dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 1999. 40: p. 265-270.
10. Cerundolo, R., et al., Recurrent deep pyoderma in German Shepherd dogs with underlying ehrlichiosis and hypergammaglobulinaemia. *Veterinary Dermatology*, 1998. 9(2): p. 135-142.
11. Clercx, C., et al., Nonresponsive generalized bacterial infection associated with Systemic Lupus erythematosus in a Beauceron. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1999. 35: p. 220-228.
12. Denerolle, P., et al., German Shepherd dog pyoderma: a prospective study of 23 cases. *Veterinary Dermatology*, 1998. 9: p. 243-248.
13. Eriksson, A. and L. Kaartinen, The rational use of antibiotics in the treatment of grave bacterial disease in the dog. *Suomen Eläinlääri-lehti*, 1994. 100(11): p. 637-643.
14. Girard, C. and R. Higgins, *Staphylococcus intermedius* cellulitis and toxic shock in a dog. *Canine Veterinary Journal*, 1999. 40: p. 501-502.
15. Guaguére, E., Topical treatment of canine and feline pyoderma. *Veterinary Dermatology*, 1996. 7: p. 145-151.

16. Harvey, R.G. and W.C. Noble, Aspects of nasal, oropharyngeal and anal carriage of *Staphylococcus intermedius* in normal dogs and dogs with pyoderma. *Veterinary Dermatology*, 1998. 9: p. 99-104.
17. Harvey, R.G. and P.A. Hunter, The properties and use of penicillins in the veterinary field, with special reference to skin infection in dogs and cats. *Veterinary Dermatology*, 1999. 10: p. 177-186.
18. Kennis, R.A. and A.M. Wolf, Chronic Bacterial Skin Infections in Cats. *Compendium*, 1999. 21(12): p. 1108-1115.
19. Koch, H.J. and S. Peters, Antimicrobial therapy in German Shepherd dog pyoderma (GSP). An open clinical study. *Veterinary Dermatology*, 1996. 7: p. 177-181.
20. Lee Gross, T., A.A. Stannard, and J.A. Yager, An anatomical classification of folliculitis. *Veterinary Dermatology*, 1997. 8: p. 147-156.
21. Lloyd, D.H., et al., Fluoroquinolone resistance in *Staphylococcus intermedius*. *Veterinary Dermatology*, 1999. 10: p. 249-251.
22. López Rejas, J., J.R. González Montaña, and P. Alonso Alonso, Piodermia Canina: ¿Qué Antibiótico Usar? *Pequeños Animales*, 1998(13): p. 22-30.
23. Mason, I.S. and D.H. Lloyd, The Macroscopic and Microscopic Effects of Intradermal Injection of Crude and Purified *Staphylococcal* Extracts on Canine Skin. *Veterinary Dermatology*, 1995. 6(4): p. 197-204.
24. Noli, C. and D. Boothe, Macrolides and Lincosamides. *Veterinary Dermatology*, 1999. 10: p. 217-223.
25. Oluoch, A.O., et al., Trends of Bacterial Infections in Dogs: Characterization of *Staphylococcus intermedius* Isolates (1990-1992). *Canine Practice*, 1996. 21(2): p. 12-19.
26. Rosser Jr, E.J., German Shepherd Pyoderma. *The Compendium (Small Animal)*, 1998. 20(7): p. 831-839.
27. Tomlin, J., et al., Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in 11 dogs. *Veterinary Record*, 1999(144): p. 60-64.
28. White, S.D., Systemic treatment of bacterial skin infection of dogs and cats. *Veterinary Dermatology*, 1996. 7: p. 133-143.

Curriculum Resumido

• MV Pablo Manzuc (MP 7699)

Antecedentes generales

- Graduado FCV. UNLP, año 1995
- Docente Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata desde 1992, formando parte de las cátedras de Bioquímica, Patología General, Farmacología, Fisiología, Patología Médica y Hospital Escuela, interviniendo actualmente de las 3 últimas.
- Primero en el orden de mérito en los concursos docentes de las cátedras de Fisiología, Patología Médica y Hospital Escuela (Laboratorio Central) llevados a cabo entre los años 2008 y 2009
- Especialista en clínica de caninos y felinos domésticos (Resolución 63/2006) con orientación en Dermatología (Resolución 140/2007), Colegio de Veterinarios Provincia de Buenos Aires,
- Ex Pasante Hospital Escuela Universidad Complutense de Madrid, Área Dermatología con complemento en Endocrinología y Oncología.
- Ex Pasante Hospital Escuela, Universidad de Buenos Aires, Área Dermatología.
- Responsable área Diagnóstico Dermatológico y Citológico del Laboratorio DIAP, desde 1999.
- Miembro del comité evaluador para el otorgamiento del título de “Especialista en clínica de caninos y felinos domésticos”, Colegio de Veterinarios Provincia de Buenos Aires
- Miembro de AVEACA (Asociación de Veterinarios Especialistas en Animales de Compañía de la Argentina), AAMeFe (Asociación Argentina de Medicina Felina) y Secretario de SADeVe (Sociedad Argentina de Dermatología Veterinaria)
- Autor de Libros, Capítulos de Libros y Artículos referidos a Dermatología Veterinaria
- Disertante invitado en múltiples encuentros, cursos, congresos, jornadas y maestrías sobre temáticas referidas a Dermatología Veterinaria, en Argentina y varios países de América Latina.
- Consultor Dermatológico Particular.

pmanzuc@gmail.com

pmanzuc@fcv.unlp.edu.ar

pmanzuc@speedy.com.ar

Skype: Pablo Manzuc - pmanzuc – Argentina – San Vicente

+54 11 4599-7918

+54 11 (15) 6523-2017 / +54(9)11 6523-2017