

## Hacia Una Salud: estudio descriptivo de los principales agentes bacterianos de otitis externa y su susceptibilidad a los antimicrobianos, en caninos de la ciudad de Córdoba, Argentina

**Towards One Health: descriptive study of the main bacterial agents of otitis external and their susceptibility to antimicrobials, in canines from Córdoba city, Argentina**

Ruiz, SE<sup>1,3</sup>; Irrazabal MG<sup>2</sup>; Belluzzo Bocco, MP<sup>3</sup>; Aguiló, YN<sup>1</sup>; Gaut, M del C<sup>2</sup>; Pusiol, AL<sup>2</sup>; Pereiro, L<sup>2</sup>; Giraudo, FJ<sup>1</sup>; Rollán, M del R<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas. <sup>2</sup>Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias Agropecuarias. <sup>3</sup>LACE Laboratorios SA.

### RESUMEN

El manejo inadecuado de antimicrobianos (ATM) en animales, tiene consecuencias directas en el incremento de la resistencia de los gérmenes, problemática actual en salud pública. Contar con datos epidemiológicos regionales es importante para orientar tratamientos empíricos iniciales y crear planes de vigilancia. El objetivo de este estudio fue conocer datos locales de microorganismos involucrados en otitis canina externa y su sensibilidad a los antimicrobianos. Las muestras (76) fueron colectadas de los exudados presentes en la porción horizontal del canal auditivo de perros con signología característica de otitis externa y procesadas en un laboratorio especializado de la ciudad de Córdoba, en el período enero 2018 - diciembre 2019. El porcentaje de positividad fue de 72 %. Los microorganismos aislados fueron *Staphylococcus* grupo *intermedius* (SGI) (36 %), *Malassezias spp.* (27 %), *Pseudomonas aeruginosa* (15 %), estreptococos beta hemolíticos (9 %), *Proteus mirabilis* (7 %), *Escherichia coli* (5 %) y *Enterococcus faecium* (1 %). El 29 % de los aislamientos de SGI fueron resistentes a meticilina. El 26 % de los SGI presentaron multirresistencia.

**Palabras clave:** (otitis), (canino), (antimicrobianos), (meticilino – resistencia)

Recibido: 05-04-20

Aceptado: 16-12-20

Correspondencia *e-mail*: Susana E. Ruiz jennyruiz5@hotmail.com

## ABSTRACT

The inadequate handling of antimicrobial drugs for its use in animals has a direct impact on the increased germs resistance, a well known current issue in public health. To count on local epidemiological data is important to guide initial empirical treatments and create surveillance plans. The objective of the present study was to know local data of the microorganisms involved in external canine otitis and their sensitivity to antimicrobial drugs. The samples (76) were collected from the exudates that were in the horizontal portion of the ear canal of dogs with characteristic clinical signs of otitis. The samples were processed in a specialized laboratory in ciudad de Córdoba, from January 2018 to December 2019. The positivity percentage was 72 %. The isolated microorganisms were *Staphylococcus gru-po intermedius* (SGI) (36 %), *Malassezia spp.* (27 %), *Pseudomonas aeruginosa* (15 %), streptococcus beta hemolytic (9 %), *Proteus mirabilis* (7 %), *Escherichia coli* (5 %) and *Enterococcus faecium* (1 %). The 29 % of the SGI isolations were methicillin resistant. 26% of SGI presented multi-resistance.

**Keywords:** (otitis), (canine), (antimicrobial), (methicillin – resistance)

## INTRODUCCIÓN

El alarmante incremento de la resistencia bacteriana a los ATM se ha convertido en una de las amenazas mundiales emergentes, razón por la cual bajo el concepto de “Una Salud”, la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>15</sup>, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Sanidad Animal (OIE), decidieron abordar esta problemática de manera conjunta.

Es importante reconocer a la resistencia bacteriana como un problema multicausal, de enorme complejidad, el cual puede estar influenciado por distintos factores, como el crecimiento rápido de la población, la desnutrición, la falta de higiene, el hacinamiento, la automedicación, la venta sin receta de ATM<sup>18</sup> y el uso indiscriminado en seres humanos, animales y en el medio ambiente<sup>4</sup>. Se reconoce a las enfermedades zoonóticas como la causa del 60,3 % de las enfermedades infecciosas emergentes que padece el ser humano, de las cuales las bacterias son responsables del 54,3 %, lo que evidencia un riesgo en la circulación de genes de resistencia<sup>7</sup>.

El uso desmedido de ATM en animales de compañía selecciona bacterias resistentes en estas especies, que pueden transferirse al ser hu-

mano por el contacto estrecho con sus mascotas. Es decir que estas especies se comportarían como reservorios de cepas y genes de resistencia. Se ha demostrado por técnicas moleculares que el intestino de los animales representa un ambiente ideal para la selección y transferencia de genes de resistencia, entre microorganismos inofensivos o patógenos del tracto intestinal<sup>3</sup> y desde allí a las poblaciones bacterianas humanas<sup>8</sup>.

Las enfermedades óticas son entidades de frecuente presentación en la clínica de pequeños animales, siendo la otitis externa una de las patologías del conducto auditivo más comúnmente diagnosticada en los caninos<sup>5, 10</sup>. Los microorganismos responsables pueden variar a medida que la otitis progresa, lo que puede llevar a fallas del tratamiento empírico inicial. El fracaso terapéutico se ve además incrementado por el aumento de la resistencia bacteriana a ATM, reportado en los últimos años<sup>11, 14</sup>.

Dentro de las posibles etiologías de otitis externa, se encuentran en primer lugar causas primarias de la enfermedad como son cuerpos extraños y presencia de parásitos dentro del conducto auditivo, enfermedades de tipo alérgico o autoinmune y desórdenes de la queratinización; en segundo lugar existen factores predisponentes como el tamaño y la posición de la oreja, humedad excesiva de la misma, fac-

tores iatrogénicos y disminución de la luz del canal auditivo dada la compleja anatomía del oído<sup>16</sup>, lo que impide un adecuado drenaje de las secreciones óticas. Adicionalmente existen otros factores perpetuantes como son la presencia de bacterias y/o levaduras, y los procesos infecciosos del oído medio, que juegan un papel importante en los casos de otitis recurrentes<sup>5,11</sup>.

Estudiar y conocer, en forma local, los microorganismos involucrados en las distintas afecciones de los animales de compañía y el conocimiento de su comportamiento frente al tratamiento farmacológico, junto con la vigilancia epidemiológica, permitiría establecer terapias iniciales eficaces y aportaría al control de la resistencia a los ATM.

Objetivos: Determinar la etiología de la otitis externa en animales de compañía de la ciudad de Córdoba, Argentina, su distribución estacional y la susceptibilidad a antimicrobianos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo experimental, de cohorte prospectivo, longitudinal, donde se estudiaron muestras de hisopados óticos de perros con signos clínicos de otitis, enviados al servicio de microbiología de un laboratorio privado de la ciudad de Córdoba, durante el período enero 2018 a diciembre 2019. El grupo de estudio estuvo compuesto por 76 caninos, que se seleccionaron bajo los siguientes criterios:

Criterios de inclusión: caninos que presentaron signología compatible con otitis; sin distinción de raza, edad, ni sexo.

Criterios de exclusión: caninos con tratamiento antimicrobiano en curso y aquellos con otitis media e interna diagnosticada por los métodos complementarios correspondientes.

A los perros que presentaban signos clínicos de otitis externa unilateral o bilateral, se les tomó muestra del canal auditivo, colocando hisopos estériles con punta de algodón, lo más profundamente posible evitando el contacto con el pabellón auricular y el pelo.

Los hisopados obtenidos fueron colocados

en medio de transporte (Deltalab.S.L) y mantenidos a temperatura ambiente hasta su procesamiento, dentro de las 24 h desde su obtención. Se realizó un examen en fresco entre porta y cubre que permitió determinar la presencia de ácaros y un extendido en portaobjeto con cada muestra obtenida, para su tinción con Gram y observación microscópica, donde se evaluó la respuesta inflamatoria y predominio microbiano. Las muestras fueron sembradas por diseminación en placas de Agar Columbia + 5 % sangre de carnero (Biomerieux) y CHROMID CPS (Biomerieux) e incubadas a 35 °C durante 24 h - 48 h en atmósfera con 5 % de dióxido de carbono y aerobiosis respectivamente.

Para el aislamiento de levaduras se utilizó agar Sabouraud glucosado con cloranfenicol incubado hasta diez días a 25 °C.

El aislamiento y la identificación de los microorganismos se realizó en la sección de Microbiología del Laboratorio de Análisis Clínicos y Especializados (LACE) de la ciudad de Córdoba, siguiendo las técnicas de rutinas convencionales de laboratorio descritas en el manual de microbiología utilizado (Koneman. Diagnóstico Microbiológico 7ma. Ed.)<sup>23</sup>.

Se realizó la prueba de susceptibilidad de acuerdo con el método de Kirby-Bauer, midiendo el halo de inhibición bacteriana para determinar susceptibilidad o resistencia. La interpretación de los resultados se hizo según las normas de CLSI (CLSI Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals, 5th Edition, VET01; CLSI Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29 th edition CLSI supplement M100)<sup>22</sup>.

Los antibióticos testeados fueron: oxacilina (1 ug) (para evaluar meticilino resistencia), clindamicina (2 ug), eritromicina (15 ug), trimetoprima-sulfometoxazol (1,25/23,75 ug), gentamicina (10 ug), rifampicina (5 ug), ciprofloxacina (5 ug) para *Staphylococcus grupo intermedius*. Para *Pseudomonas aeruginosa*: gentamicina (10 ug), amicacina (30 ug), ceftacidima (30 ug), ciorofloxacina (5 ug), piperacilina-tazobactama (100/10 ug), meropenem (10 ug), imipenem (10 ug). Frente a estreptococos

beta hemolíticos: penicilina (10 U), levofloxacina (5 ug), clindamicina (2 ug), eritromicina (15 ug) y para los aislamientos de enterobacterias: ampicilina (10 ug), ampicilina-sulbactama (10/10 ug), gentamicina (10 ug), cefazolina (30 ug), cefotaxima (30 ug), ceftacidima (30 ug), trimetoprima-sulfametoxazol (1,25/23,75 ug), ciprofloxacina (5 ug), amoxicilina-clavulanico (10/20 ug) imipenem (10 ug), meropenem (10 ug).

Se determinó la frecuencia mensual de los agentes etiológicos aislados.

## RESULTADOS

De las 76 muestras procesadas, 55 presentaron desarrollo microbiano jerarquizado.

El 65 % de los cultivos considerados positivos fueron monomicrobianos y en el resto (35 %) hubo desarrollo de por lo menos, dos agentes con valor etiológico.

Los microorganismos aislados fueron SGI (36 %), *Malassezia spp.* (27 %), seguido por *Pseudomonas aeruginosa* (15 %), estreptococos

beta hemolíticos (9 %), *Proteus mirabilis* (7 %) *Escherichia coli* (5 %), *Enterococcus faecium* (1 %). (Gráfico 1).

No se observaron diferencias significativas entre las estaciones del año y las especies microbianas aisladas. (Gráfico 2).

Tampoco hubo relación entre el cuadro clínico y variables como sexo, edad y raza; ni severidad de la otitis con el tipo de oreja del animal.

Las manifestaciones clínicas predominantes fueron prurito, inflamación y exudado oscuro, quedando descartado como signo típico, la inapetencia.

En cuanto a la resistencia antimicrobiana encontrada en las diferentes bacterias estudiadas, los valores más elevados se hallaron para SGI (Tabla 1), 29 % (9/31) de los aislamientos fueron meticilino resistentes, 29 % resistentes a clindamicina, 29 % a eritromicina y trimetoprima/sulfametoxazol. Por otro lado, el 22 % (7/31) demostró resistencia a ciprofloxacina, 0,03 % (1/31) a minociclina y rifampicina y 12 % (4/31) a gentamicina.

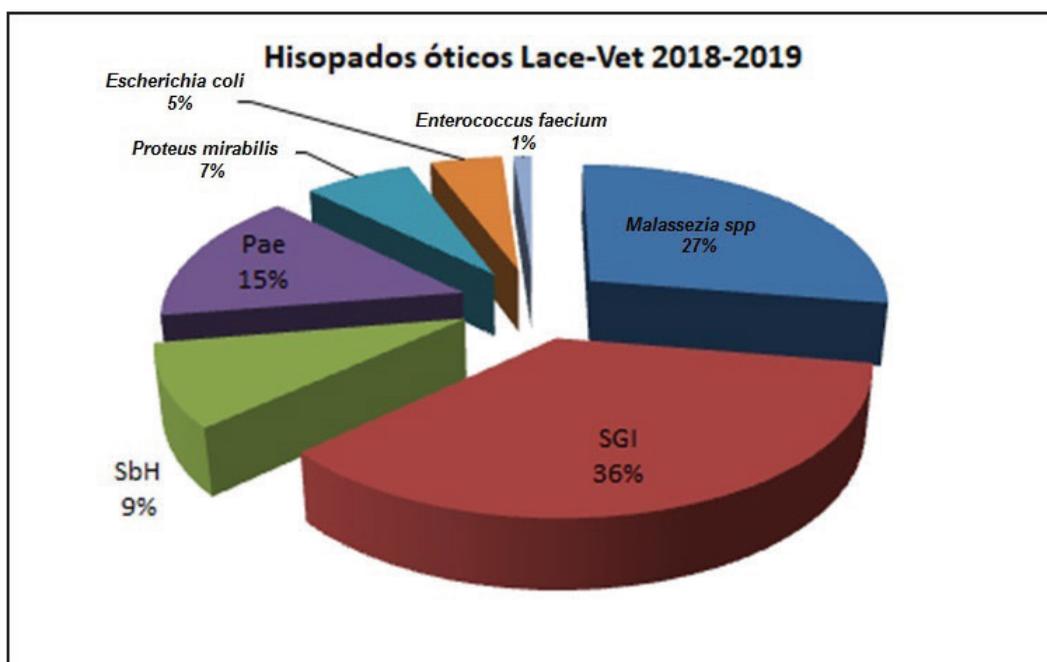


Gráfico 1: Incidencia por etiología.

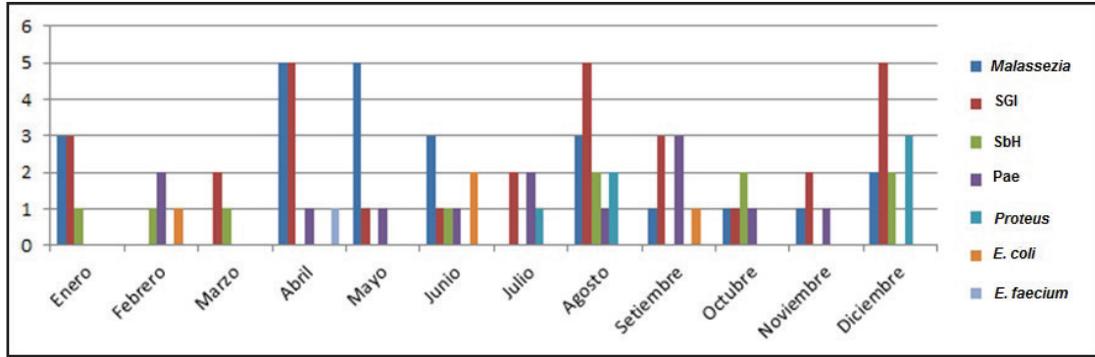


Gráfico 2: Distribución anual de las muestras positivas

Tabla 1. Porcentajes de Sensibilidad y Resistencia a los antimicrobianos para *Staphylococcus* grupo *intermedius*. OXA: oxacilina, CLINDA: clindamicina, ERITRO: eritromicina, TMS: trimetoprima/sulfametoxazol, CIPRO: ciprofloxacina, MINO: minociclina, RIFA: rifampicina, GENTA: gentamicina

*Staphylococcus* grupo *intermedius* n=31

	OXA	CLINDA	ERITRO	TMS	CIPRO	MINO	RIFA	GENTA
Sensibilidad (%)	71	71	71	71	22	0,03	0,03	88
Resistencia (%)	29	29	29	29	78	99,97	99,97	12

Tabla 2. Porcentajes de Sensibilidad y Resistencia a los antimicrobianos para *Pseudomonas aeruginosa*. CAZ: ceftazidima, CIP: ciprofloxacina, GENTA: gentamicina, AMICA: amicacina, TAZO: piperacilina/tazobactam.

*Pseudomonas aeruginosa* n=13

	CAZ	CIP	GENTA	AMICA	TAZO
Sensibilidad (%)	100	100	85	85	100
Resistencia (%)	–	–	15	15	–

Tabla 3. Porcentajes de Sensibilidad y Resistencia a los antimicrobianos para *Streptococcus* grupo beta hemolítico. PENI: penicilina, LEVO: levofloxacina, CLINDA: clindamicina, ERITRO: eritromicina.

*Streptococcus* grupo beta hemolítico n=8

	PENI	LEVO	CLINDA	ERITRO
Sensibilidad (%)	100	100	87,5	87,5
Resistencia (%)	–	–	12,5	12,5

Para *Pseudomonas aeruginosa* (Tabla 2) los valores hallados fueron para gentamicina y amikacina, ambos en el orden del 15 % (2/13). En el caso de estreptococos beta hemolíticos (Tabla 3) la resistencia fue del 12 % (1/8) para clindamicina y eritromicina.

Referido a *Proteus spp.* se encontró resistencia a gentamicina y trimetoprima/sulfametoxazol en el orden del 16 % (1/6). Para *Escherichia coli* y *Enterococcus faecium* no se halló resistencia a ningún antimicrobiano. (Tabla 4).

## DISCUSIÓN

Respecto a los géneros bacterianos aislados de muestras de otitis canina, nuestros resultados coinciden con lo reportado por Bourely y col.<sup>1</sup> siendo SGI el principal agente aislado, seguido por *Pseudomonas aeruginosa*.

Si bien, en el 65 % de los casos clínicos, los cultivos fueron monomicrobianos. El aislamiento de *Malassezia spp.* asociada a agentes bacterianos, coincidió con la presentación de cuadros clínicos más severos como es descrito por otros autores<sup>17, 19, 21</sup>. Los datos analizados en este trabajo, muestran cambios en la incidencia de otitis externa y del tipo de microorganismo asociado a lo largo del año, pero sin un patrón consistente, ni un efecto estacional significativo, como reportan otros trabajos, en donde los cambios estacionales podrían influir en la incidencia de otitis externa ya que la temperatura y la humedad ambientales pueden resultar en cambios sutiles pero importantes en el microambiente del oído<sup>25</sup>.

En cuanto a los perfiles de resistencia a los ATM, ninguna de las cepas de enterobacterias

aisladas, fue productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), a diferencia de lo reportado por Yanyun y col.<sup>24</sup> y Zhuoling y col.<sup>25</sup>, donde enterobacterias aisladas de urocultivos de animales de compañía, presentaron una significativa producción de BLEE.

La resistencia a aminoglucósidos de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* (15 %) fue menor que lo encontrado en los aislamientos de esta bacteria, de otitis externa canina en España<sup>12</sup> y Croacia<sup>13</sup>.

Respecto de SGI, si bien sigue siendo un patógeno raro en humanos, las personas en contacto con perros tienen más riesgo de colonizarse. Guardassi y col. destacaron que los dueños de perros afectados por pioderma profunda crónica a menudo portan el mismo SGI que sus mascotas, por lo tanto, el riesgo zoonótico de transmisión de cepas meticilino resistentes entre perros y humanos, considerado limitado para la población general, podría ser mayor para los propietarios de mascotas<sup>6</sup>.

La otitis infecciosa en animales de compañía puede ser muchas veces refractaria al tratamiento instaurado. Las causas probables de este fracaso terapéutico podrían estar relacionadas a la falta de higiene del canal auricular, previa administración del tratamiento tópico, a la falta de cumplimiento por parte de los dueños de las mascotas afectadas, en cuanto a dosis y horarios indicados por el médico veterinario y al rápido desarrollo de la resistencia a los antibióticos de las cepas involucradas, enfrentadas muchas veces a tratamientos inadecuados, siendo además la falta de identificación de la causa de base, un complemento importante para la recuperación

**Tabla 4.** Porcentajes de Sensibilidad y Resistencia a los antimicrobianos en la Familia *Enterobacteriaceae*. AMPI: ampicilina, AMS: ampicilina/sulbactam, C1G: cefalosporinas de primera generación, CIP: ciprofloxacina, GENTA: gentamicina, TMS: trimetoprima/sulfametoxazol. RN\*: Resistencia Natural en *Proteus vulgaris*.

**Familia Enterobacteriaceae** n=10

	AMPI	AMS	C1G	CIP	GENTA	TMS
Sensibilidad (%)	90	100	90	100	90	90
Resistencia (%)	10 RN*	–	10 RN*	–	10	10

total del cuadro clínico.<sup>19,20</sup>

La aplicación de tratamientos empíricos sistémicos o tópicos en pequeños animales, sin datos de sensibilidad antimicrobiana, puede contribuir en gran medida a resultados indeseables en el control de una enfermedad. La toma de decisiones apoyada en los resultados del antibiograma y la prescripción por un médico veterinario podrían ser factores determinantes en el uso racional de antimicrobianos en medicina veterinaria<sup>2, 9, 26</sup>.

La actualización de datos de sensibilidad de cepas bacterianas con potencial zoonótico aisladas de mascotas es una herramienta importante no sólo para los médicos veterinarios en el tratamiento de trastornos infecciosos sino también para el control de la resistencia a antimicrobianos.

En base a nuestros resultados y, debido a la moderada resistencia encontrada a betalactámicos (29 %) en SGI, uno de los principales causantes de esta patología, se recomienda realizar cultivo bacteriano y prueba de susceptibilidad antimicrobiana, para poder ajustar el tratamiento en caso de falla terapéutica.

Este estudio proporciona a los veterinarios datos locales para ayudar en la interpretación etiológica y a la instauración de la terapia empírica inicial de la otitis externa canina.

## CONCLUSIÓN

La posible transmisión de bacterias resistentes entre animales y humanos es motivo de preocupación para la salud pública, los perros con otitis podrían actuar como reservorio de bacterias resistentes y multiresistentes que facilitan la propagación de genes de resistencia.

El conocimiento de los niveles y la tendencia de la resistencia a antimicrobianos de cepas aisladas de animales de compañía, promueven el uso de antibióticos de manera cuidadosa y racional, ya que permite seleccionar el tratamiento adecuado.

Disponer de los datos locales de resistencia a los antimicrobianos es esencial para guiar el uso prudente de antibióticos en veterinaria y para diseñar estrategias eficientes para el control de la resistencia aportando desde la medici-

na veterinaria a la salud de la población.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bourély, C.; Cazeau, G.; Jarrige, N.; Leblond, A.; Madec, JY.; Haenni, M.; Gay, E. Antimicrobial resistance patterns of bacteria isolated from dogs with Otitis. *Epidemiology and Infection*. 2019; 147, E121, 1–10. En: consultado 3 de marzo de 2020.
2. Bourély, C.; Fortané, N.; Calavas, D.; Leblond, A.; Gay, É. Why do veterinarians ask for antimicrobial susceptibility testing? A qualitative study exploring determinants and evaluating the impact of antibiotic reduction policy. *PrevVetMed*. 2018; 1(159),123-134.
3. De Graef, EM.; Decostere, A.; Devriese, LA.; Haesebrouck, F. Antibiotic resistance among fecal indicator bacteria from healthy individually owned and kennel dogs. *Microb Drug Resist*. 2004; 10(1):65-9.
4. Donado-Godoy, P; Byrne, BA; León, M; Castellanos, R; Vanegas, C; Coral A; et al. Prevalence, resistance patterns, and risk factors for antimicrobial resistance in bacteria from retail chicken meat in Colombia. *J Food Prot*. 2015; 78(4):751-9.
5. Dyce, K.M., Sack, W.O., y Wensing, C.J.G. Anatomía Veterinaria. Editorial *El manual moderno*. 3ra Edición. México. 2007. 1-920.
6. Guardabassi, L., Schwarz, S.; Lloyd, D. H. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. (2004); 54(2), 321– 332. En: <http://doi.org/10.1093/jac/dkh332> consultado 3 de marzo de 2020.
7. Jones, KE; Patel, NG; Levy, MA; Storeygard, A; Balk, D; Gittleman, JL; et al. *Global trends in emerging infectious diseases*. *Nature* 2008; 451: 990-993.
8. Johnson, JR.; Clabots, C. Sharing of virulent *Escherichia coli* clones among household members of a woman with acute cystitis. *Clin. Infect. Dis*. 2006; 43: E101–E108.
9. López Gutierrez, JJ; Cabrera García, PA. Utilización de antibióticos de uso humano en caninos y felinos atendidos en la clínica de pequeños animales de la Universidad Nacional de Colombia. 2010. En: <http://www.bdigital.unal.edu.co/2708/1/192246.2010.pdf> consultado el 29 de marzo de 2020
10. López, J.R., Valdevira, A.G., Puente, P.P., Mayanz, V.B., Faustino, A.M.R. Manual de dermatología de animales de compañía. 2010. En: <https://sites.google.com/site/manualdermatologia/home> consultado el 29 de marzo de 2020
11. Manzuc, P.; Espinosa, LRN.; Fogel, F. Enfermedades del oído en perros y gatos. Editorial *Inter-Médica*

- S.A.I.C.I. 1ra Edición. Buenos Aires. Argentina. 2011. 32:52-61.
12. Martín Barrasa, JL.; Lupiola Gómez, P; González Lama, Z.; et al. Antibacterial susceptibility patterns of *Pseudomonas* strains isolated from chronic canine otitis externa. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. 2000; 47(3):191-6.
  13. Mekić, S.; Matanović, K.; Šeol B. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from dogs with otitis externa. *The Veterinary Record*. 2011; 169(5):125.
  14. Mendoza, HT.; López, SR. Otitis Externa en Perro. Revisión Bibliográfica. Primera Parte. *Remevet Pequeñas Especies*. 2010. 4:10-24. En: <https://fliphtml5.com/nxmz/qrea> consultado el 20 de marzo de 2020
  15. OMS. El enfoque multisectorial de la OMS «Una salud». En: <https://www.who.int/features/qa/one-health/es/> consultado el 29 de marzo de 2020.
  16. Pellegrino, CF. La sordera en las mascotas Estructura del oído. Comunicación personal. 2013. En: [http://www.foyel.com/paginas/2009/10/933/la\\_sordera\\_en\\_las\\_mascotas\\_estructura\\_del\\_oido/](http://www.foyel.com/paginas/2009/10/933/la_sordera_en_las_mascotas_estructura_del_oido/) consultado el 29 de marzo de 2020
  17. Pulido, A.; Castañeda, R.; Linares, M.; Mercado, M. Diagnóstico clínico-microbiológico de otitis externa en caninos de Bogotá - Colombia. *Revista MVZ Córdoba*, 15 (3),2215-2222. En: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0122-02682010000300009&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-02682010000300009&lng=en&tlng=es) consultado el 29 de marzo de 2020
  18. Quizhpe Peralta, A; Muñoz Ortiz, G.; Chacón Jimbo, G; Pacheco Martínez, C. ¿Qué sabemos? ¿Qué hacemos? ¿Por qué lo hacemos? Usando antibióticos en infecciones pediátricas. *Rev. de la Facultad de Ciencias Médicas*. Universidad de Cuenca. 2014; 32:52-61.
  19. Schultz, E.; Haenni, M.; Mereghetti, L; et al. Survey of multidrug resistance integrative mobilizable elements SGI1 and PGI1 in *Proteus mirabilis* in humans and dogs in France, 2010-13. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70(9):2543-6.
  20. Taibo, RA. Otolología: Temas de clínica y cirugía. 2da Edición. Inter-médica. Buenos Aires, Argentina, 2003.
  21. Villalba, HDM. Presencia del género *Malassezia* en la otitis externa canina. 2009. En: <http://www.slideshare.net/veterinariahl/presencia-del-genero-malassezia-en-la-otitis-externa-canina> consultado el 29 de marzo de 2020.
  22. Wayne, PA. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29th ed. CLSI supplement M100.
  23. Winn, WC.; Allen, SD.; Janda, WM.; et al. Koneman. Diagnóstico microbiológico. Editorial Médica Panamericana. 7ma Ed. Buenos Aires. Argentina. 2018.
  24. Yanyun, C.; Zhihai, L.; Yaru, Z.; Zhenbiao, Z.; Lei, L.; Zhaofei, X. Increasing Prevalence of ESBL-Producing Multidrug Resistance *Escherichia coli* From Diseased Pets in Beijing, China From 2012 to 2017. *Front Microbiol*. 2019; 10: 2852.
  25. Zhuoling, Y.; Yao, W.; Yanyun, C. Antimicrobial resistance of bacterial pathogens isolated from canine urinary tract infections. *Veterinary Microbiology*. 2020; 241 5(19)31160-5.
  26. Perry LR, MacLennan B, Korven R, Rawlings TA. Epidemiological study of dogs with otitis externa in Cape Breton, Nova Scotia. *Can Vet J*. 2017; 58 (2): 168-174.