

Otitis externas crónicas recurrentes en caninos: manejo farmacológico y nuevas alternativas terapéuticas para un tratamiento exitoso

Chronic recurrent otitis externa in dogs: pharmacological management and new therapeutic alternatives for successful treatment

Broglia, Guillermo Carlos; Buchamer, Andrea Verónica; Buldain, Daniel Cornelio; Mestorino, Olga Nora; Marchetti, María Laura

 **Guillermo Carlos Broglia**

Facultad de Ciencias Veterinarias (FCV), Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Argentina

 **Andrea Verónica Buchamer**

Facultad de Ciencias Veterinarias (FCV), Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Argentina

 **Daniel Cornelio Buldain**

Facultad de Ciencias Veterinarias (FCV), Universidad Nacional de La Plata (UNLP) / CONICET, Argentina

 **Olga Nora Mestorino**

Facultad de Ciencias Veterinarias (FCV), Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Argentina

 **María Laura Marchetti**

mlmarchetti@fcv.unlp.edu.ar

Facultad de Ciencias Veterinarias (FCV), Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Argentina

Analecta Veterinaria

Universidad Nacional de La Plata, Argentina

ISSN: 0365-5148

ISSN-e: 1514-2590

Periodicidad: Frecuencia continua

vol. 43, e077, 2023

analecta@fcv.unlp.edu.ar

Recepción: 02 Mayo 2023

Revisado: 26 Septiembre 2023

Aprobación: 04 Octubre 2023

URL: <http://portal.amelica.org/amei/journal/25/254249007/>

DOI: <https://doi.org/10.24215/15142590e077>

Resumen: La otitis externa “crónica” canina es aquella que perdura por más de un mes, y es “recurrente” cuando ocurre más de un episodio en el transcurso de un año. Es una afección multifactorial con una fisiopatología compleja y de difícil resolución. Para el tratamiento médico es fundamental la reducción del proceso inflamatorio, el manejo del dolor y la selección racional del antimicrobiano más adecuado para minimizar los fenómenos de resistencia. Es imprescindible conocer las diferentes opciones terapéuticas que permitan reducir el daño provocado por las bacterias o levaduras, que perpetúan las otitis crónicas en los caninos, y luego abocarse al tratamiento de la enfermedad primaria. Actualmente existe un creciente progreso en la investigación de nuevas alternativas terapéuticas al uso de los antimicrobianos. Entre ellas podemos citar el uso de aceites esenciales, productos naturales como la miel y sus derivados, investigación de coadyuvantes como N-acetilcisteína o EDTA, vacunas, nano-formulaciones y el estudio de nuevos péptidos. En esta revisión se analizan las diferentes alternativas terapéuticas para el manejo exitoso de las otitis crónicas y recurrentes. Las mismas pueden mejorar la calidad de vida y el bienestar del paciente, maximizar la eficacia del tratamiento y minimizar la aparición de fenómenos de resistencia antimicrobiana que afectan la salud animal, al hombre y al entorno.

Palabras clave: otitis externa, *Pseudomonas aeruginosa*, caninos, nuevas terapias.

Abstract: Otitis externa in dogs is considered chronic when it lasts a month or more, and it is recurrent if more than one episode occurs within a year. It is a multifactorial condition with a complex pathophysiology and difficult resolution. Medical treatment should consider inflammation and pain relief, as well as rational antimicrobial selection to minimize bacterial resistance. Knowledge of different therapeutic options is essential to reduce the damage caused by perpetuating factors such as bacteria or fungi in dogs with chronic otitis, and to emphasize on treating the primary disease. Currently, new therapeutic alternatives to the use of antimicrobials are increasingly being explored. These

include the use of essential oils and natural products such as honey and its derivatives, research on adjuvants such as N-acetylcysteine or EDTA, vaccines, nano-formulations, and the study of new peptides. In this review the different therapeutic alternatives for successful management of chronic and recurrent otitis are analyzed. These alternatives can improve the quality of life and well-being of patients, maximize the treatment effectiveness, and minimize the occurrence of antimicrobial resistance phenomena that affect animal, human and environmental health.

Keywords: otitis externa, *Pseudomonas aeruginosa*, dogs, new therapies.

Introducción

La otitis externa (OE) crónica o recurrente en caninos es un problema difícil y frustrante para resolver por el médico veterinario, quien, a menudo, requiere la derivación del caso a un especialista en dermatología debido a la complejidad de su evolución. Se define como crónica a aquella otitis que perdura por más de un mes, y el término recurrente puede establecerse como la presencia de más de un episodio de otitis en el transcurso de un año (Bajwa, 2019). El 50% de los casos son crónicos y la membrana del tímpano puede encontrarse lesionada, posibilitando la extensión de la infección hacia el oído medio (Pulido et al., 2010).

La otitis se considera una afección multifactorial con una fisiopatología compleja. El conocimiento de la enfermedad del oído, sobre todo cuando se trata de un caso crónico o recurrente, requiere la detección precisa de los factores primarios y perpetuantes, así como de los factores predisponentes y agravantes de la otitis (Broglia et al., 2020; Paterson & Matyskiewicz, 2018; Zur et al., 2011). Esto implica hacer hincapié en la observación de cambios en la anatomía macro y microscópica, en el conocimiento de la fisiología del oído y en la utilización del equipamiento necesario para evaluarlo, todo lo cual, en algunos casos, implica técnicas sofisticadas como la videoendoscopia (Bajwa, 2019).

Los factores primarios o desencadenantes son los responsables directos del desarrollo de la OE. Entre ellos se pueden mencionar: enfermedades alérgicas (dermatitis atópica o alergia alimentaria), enfermedades endocrinas (hipotiroidismo), parásitos (*Otodectes cynotis*, *Demodex* spp.), cuerpos extraños (astillas de madera, pastos, cera seca, pelos) o traumatismos (iatrogénico o autoinducido). Las causas o factores primarios deben controlarse para prevenir la recurrencia; sin embargo, manejar solo las causas primarias no evitará necesariamente su progresión a un estado crónico (Broglia et al., 2020; Paterson & Matyskiewicz, 2018).

Los factores predisponentes son los que incrementan el riesgo de que un animal desarrolle OE. Pueden ser estructurales, como por ejemplo un meato acústico externo (comúnmente denominado conducto auditivo externo -CAE-) anormalmente pequeño o estrecho (perros de raza Sharpei) o bien exceso de humedad (razas de perros con orejas pendulares o luego de un baño) o hipertrichosis en el mismo (razas toy). Dentro de los factores perpetuantes se hallan los microorganismos (bacterias, hongos, levaduras), como por ejemplo *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Escherichia*

coli, Proteus spp., Klebsiella spp. y/o Malassezia pachydermatis (Broglia et al., 2020; Paterson, 2016; Paterson & Matyskiewicz, 2018).

Por último, los factores agravantes son los que impiden la resolución de las OE. Están vinculados con los cambios estructurales e inflamatorios que se producen en el oído, asociados a procesos patológicos crónicos. Entre ellos podemos citar la liquenificación, hiperqueratosis, hiperplasia sebácea, ulceraciones, tumores y otitis media (Broglia et al., 2020; Paterson, 2016; Paterson & Matyskiewicz, 2018).

La inflamación crónica del CAE redundaría en alteraciones fundamentales en la estructura de este. El mismo está revestido por un epitelio que contiene glándulas apocrinas modificadas que producen cerumen. En los procesos inflamatorios crónicos, estas glándulas sufren cambios hiperplásicos y producen cerumen en exceso. A su vez, también se genera un engrosamiento dermoepidérmico (fibrosis) de los pliegues de la oreja y del propio CAE, que se traduce en una reducción efectiva del diámetro de este. En los casos más graves, se llega a una estenosis completa, se inhibe la migración natural de las células epiteliales, la que constituye un mecanismo de defensa natural, y se puede producir la ruptura de la membrana del tímpano, lo que facilita que productos de desecho y microorganismos se viertan dentro del oído medio. La calcificación del cartílago auricular y del CAE es un evento terminal de la inflamación crónica (Broglia & Borrelli, 2014).

Los cambios crónicos favorecen la proliferación de bacterias y levaduras, las que contribuyen a perpetuar la afección (Miller et al., 2014). Estos generan lesiones secundarias debido a la irritación crónica y a la multiplicación excesiva de microorganismos (Jacobson, 2002). Los animales afectados, además del prurito intenso y la otorrea, pueden presentar dolor intenso en los casos graves. Con el paso del tiempo, los cambios patológicos en los CAEs se tornan irreversibles y, en muchos casos, la única alternativa de tratamiento es la ablación total de los mismos. Para evitar llegar a esta situación, la comprensión de la fisiología normal y cómo restaurarla invirtiendo los cambios fisiopatológicos dentro del oído, es fundamental para un manejo terapéutico exitoso a largo plazo.

El objetivo de la presente revisión es analizar el manejo farmacológico y las nuevas alternativas terapéuticas que se utilizan para el manejo exitoso de las otitis crónicas y recurrentes.

Diagnóstico y detección temprana de las otitis externas

Existen varias causas primarias de OE en los caninos, pero, en el caso de las OE crónicas, generalmente la enfermedad de base es de origen alérgico (Santoro et al., 2015).

Para un adecuado diagnóstico debemos partir de un examen clínico general del paciente y luego centrar nuestra atención en el examen dermatológico y del oído en particular. La exploración del CAE requerirá la utilización de un otoscopio o de un otoscopio asistido con cámara de video, en el mejor de los casos. La otoscopia, que es el método de exploración empleado de rutina, se utiliza para evaluar el diámetro del CAE, cantidad y tipo de exudado, presencia de úlceras, cuerpos extraños, parásitos, tumores y, fundamentalmente, la integridad de la membrana del tímpano. Independientemente de esto, sin lugar a duda, el

método de exploración que nos va a permitir hacer una evaluación mucho más pormenorizada y minuciosa de las estructuras del CAE es la videoscopia, pero el elevado costo del equipamiento muchas veces limita la aplicación de esta técnica (Aprea et al., 2006; Broglia et al., 2005; Broglia et al., 2006; Layne & García, 2019).

El paso siguiente es el estudio macro y, sobre todo, microscópico de los exudados óticos. Macroscópicamente, a pesar de que es un procedimiento subjetivo, puede lograrse una aproximación al tipo de otitis valorando las características del color, el aspecto y la consistencia del exudado (Nuttall & Bensignor, 2014).

- Exudados de color pardo claro y consistencia cerosa y adherente suelen estar asociados a otitis ceruminosas.
- Exudados de color pardo negruzco y aspecto seborreico están preferentemente relacionados con sobrecrecimientos de *Malassezia* spp.
- Exudados de color pardo claro a amarillento, de aspecto seborreico a purulento son frecuentes en las infecciones por *Staphylococcus* spp.
- Exudados de color amarillo verdoso y aspecto purulento suelen estar presentes en las infecciones por *Pseudomonas* spp.
- Exudados de color verde oscuro a negro y viscosos suelen ser indicativos de la presencia de microorganismos productores de biofilms.

Para el estudio microscópico de los exudados óticos se utiliza la observación directa y la citología que constituye una herramienta de singular importancia para el diagnóstico de las OE (Miller et al, 2014; Nuttall, 2016). El estudio microscópico del exudado se realiza a partir de dos muestras recogidas mediante hisopo, una para observación directa sin tinción (para búsqueda de parásitos), y la otra con tinciones de rutina para citología (Giemsa o Tinción 15^o) para evaluar presencia de bacterias, levaduras y células inflamatorias, de descamación epitelial o neoplásicas (Verde et al., 2021).

Para el caso de las otitis bacterianas crónicas y recurrentes, el cultivo y el antibiograma constituyen herramientas claves e irremplazables. Las características de los cultivos y la sensibilidad bacteriana en caninos con OE han sido extensamente estudiadas a lo largo de los años; sin embargo, existe gran variabilidad en los resultados en cuanto a la prevalencia de los microorganismos aislados y los perfiles de sensibilidad y resistencia antimicrobiana obtenidos (Budgen, 2013; Escribano et al., 2009; Ngo et al., 2018, Ruiz et al., 2020; Sánchez et al., 2011).

El cultivo microbiológico y el antibiograma constituyen procedimientos útiles para identificar agentes bacterianos óticos patógenos específicos y para tomar decisiones sobre el tratamiento a instaurar (Broglia et al., 2020).

Existen determinadas situaciones en las que la utilización de este procedimiento es fundamental:

- Presencia de bacterias cocoides y bacilares observadas en estudios citológicos de los CAE de pacientes con otitis crónica.
- Presencia de bacilos en estudios citológicos de CAE.
- Sospecha o confirmación de otitis media, ya que debe asociarse terapia sistémica.
- Antecedentes de bacterias resistentes a varios antimicrobianos.

- Antecedentes de antibioterapia tópica o sistémica de largo plazo.
- Persistencia de bacterias en estudios citológicos, a pesar de haberse aplicado una terapia antimicrobiana.
- En OE crónicas muy proliferativas.
- En OE ulcerativas.
- Casos en los que los tutores no pueden aplicar terapia tópica debido a resistencia del animal por dolor o en animales muy agresivos.

Estudios de imágenes como las radiografías, la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética nuclear (RMN) no se utilizan de forma rutinaria, pero pueden ser útiles en casos de otitis crónica o cuando la otitis media es motivo de preocupación (Bajwa, 2019).

Tratamiento médico de las otitis externas

El objetivo del tratamiento médico en los caninos con predisposición a desarrollar OE crónicas es precisamente evitar llegar al tratamiento quirúrgico como única opción.

Los objetivos del tratamiento de las OE se pueden resumir en los siguientes puntos:

- **Higienizar los CAEs** para lograr que los fármacos utilizados tengan máxima eficacia sin interacciones negativas con el exudado ótico.
- **Controlar la inflamación y el dolor.**
- **Identificar y tratar los agentes infecciosos** presentes en los CAEs y resolver la disbiosis del canal auditivo.
- **Identificar y controlar los factores subyacentes**, es decir, identificar y minimizar o eliminar los factores primarios desencadenantes y contrarrestar los factores predisponentes.
- **Categorizar la gravedad y la extensión de los factores perpetuantes/agravantes** e imponer una terapia de inducción agresiva hasta mejorar la situación clínica, para después establecer una terapia de mantenimiento lo más reducida posible (Nuttall & Bensignor, 2014; Nuttall, 2016; Verde et al., 2021).

En algunas oportunidades puede requerirse el uso de sedantes o incluso anestesia general para permitir el examen y tratamiento adecuados (Miller et al., 2014).

Higiene de los CAEs

La higiene completa es un procedimiento muy importante para el manejo inicial eficaz de la OE (Miller et al., 2014), ya que los exudados, además de impedir el tratamiento adecuado, dificultan el examen particular del CAE. La presencia de exudados y de detritus inflamatorios puede inactivar algunos antibióticos. La higiene completa del CAE y de la superficie interna de las orejas facilita la eliminación de cuerpos extraños (en especial si son pequeños), toxinas bacterianas, detritus celulares y ácidos grasos libres. Todo esto contribuye a reducir la inflamación del CAE y del oído en general. En las otitis proliferativas, la higiene es uno de los pasos más valiosos del manejo médico.

Antes de realizar la limpieza de los CAEs, se debe valorar la severidad de la inflamación, la intensidad del dolor y el grado de estenosis de estos, ya que, si son marcados, es aconsejable instaurar primero un tratamiento antiinflamatorio sistémico que permita al paciente tolerar los lavados.

Los limpiadores óticos se pueden aplicar con una frecuencia diaria o cada 48 horas según la gravedad del cuadro y la magnitud de los exudados. Cuando el objetivo de su utilización es prevenir futuras infecciones, luego de que la otitis se ha resuelto, se suelen aplicar con una frecuencia menor, es decir, una o dos veces por semana. Se debe evitar un exceso de limpieza, ya que puede provocar o aumentar la maceración de los epitelios y empeorar el cuadro inicial. Existen limpiadores óticos que cumplen diferentes funciones: los que disminuyen y regulan la producción de cerumen (ceruminolíticos), los que tienen efecto antiséptico y, por último, los que tienen efecto secante.

Entre los *agentes ceruminolíticos* se encuentran: los de *acción media*, como los surfactantes (dioctil sulfosuccinato de sodio o sulfosuccinato de calcio) y los detergentes que actúan emulsificando ceras y lípidos. El propilenglicol, la glicerina, el aceite mineral, la fitoesfingosina y el escualeno también producen efectos ceruminolíticos leves, pero es preferible emplearlos en oídos escasamente afectados y con poca suciedad. El propilenglicol se debe utilizar con precaución porque puede ser ototóxico si permanece mucho tiempo en contacto con el oído medio. Utilizados 2 o 3 veces por semana, suelen ser eficaces para lograr el control de la producción excesiva de cerumen (Miller et al., 2014).

En menor medida se utilizan los *agentes ceruminolíticos de acción potente* que son una mezcla de moléculas de acción ceruminolítica y una base acuosa. Dentro de este grupo se encuentran: peróxido de carbamida, ácido salicílico, docusato sódico, o éter lauril sulfato sódico. Pueden ser muy ototóxicos para el oído medio, por lo que es aconsejable realizar lavados con solución fisiológica después de su aplicación y no deben ser utilizados en casos de sospecha de ruptura de la membrana del tímpano. Debido a estas características, la limpieza con estos productos debería ser realizada por profesionales veterinarios y no prescribirse para su uso por parte de los tutores (Yotti, 2021).

Los *limpiadores con efecto antiséptico* ayudan a controlar el sobrecrecimiento de bacterias y levaduras que perpetúan el cuadro clínico. Suelen contener elementos alcohólicos, un pH ácido y sustancias antisépticas como clorhexidina, ácido acético, ácido benzoico, ácido láctico, ácido bórico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), el cloroxilenol o paraclorometaxilenol (PCMX) o N-acetilcisteína. No deben utilizarse cuando se sospecha de ruptura de la membrana timpánica (Verde et al., 2021).

En los pacientes en los que existe duda sobre la integridad de la membrana del tímpano, el empleo de asas o curetas óticas, la irrigación con agua o solución salina fisiológica o los aparatos de aspiración constituyen los métodos de higiene más inocuos que se pueden utilizar. Se debe tener en cuenta que la irrigación ótica puede inducir síndrome vestibular o sordera, aun cuando no se empleen agentes ototóxicos. El volumen de limpiador que se puede introducir en el CAE variará entre 0,5 a 2,5 ml (dependiendo del tamaño del paciente) (Yotti, 2021).

Una vez que el CAE está limpio y relativamente seco, se pueden emplear las medicaciones tópicas o los *agentes de secado*. La mayoría de los agentes de secado contienen alcohol isopropílico y uno o más de los siguientes compuestos: ácidos

bórico, benzoico, salicílico o acético, acetato de aluminio, azufre y dióxido de silicón. La aplicación de agentes secantes suele ser eficaz para el control crónico de los oídos húmedos.

Manejo y control de la inflamación y el dolor

Los glucocorticoides están indicados inicialmente en casi todos los casos de OE, pues ayudan a disminuir la inflamación, la exudación y la secreción glandular asociada a la otitis. El tratamiento sistémico se utiliza en casos de estenosis, fibrosis grave o mineralización, o cuando no puede administrarse la terapia tópica de manera segura (Miller et al., 2014; Nuttall, 2019; Paterson, 2016).

El principal objetivo en el uso de glucocorticoides es reducir el prurito, la inflamación, la tumefacción y, como consecuencia, la producción de exudados. También inducen la atrofia de las glándulas sebáceas y disminuyen las secreciones de las glándulas ceruminosas, la formación de tejido cicatrizal y los cambios proliferativos. Estos efectos contribuyen a restablecer el drenaje y la ventilación del CAE. A su vez, como disminuyen el dolor y el prurito, facilitan la aplicación de otras medicaciones (Nuttall, 2019).

La terapia tópica con corticoides suele ser la primera elección cuando se requiere de un efecto antiinflamatorio inmediato, pues permite alcanzar mejores resultados que la terapia sistémica, sobre todo en superficies pequeñas como es el caso del CAE. La selección del corticoide tópico más adecuado dependerá del criterio profesional y de la magnitud del cuadro clínico. Los agentes más potentes presentes en los formulados óticos comprenden: betametasona y fluocinolona, y se utilizan generalmente en trastornos muy severos y por un tiempo corto (Sauvé, 2019). También se utilizan prednisolona, dexametasona y triamcinolona, que tienen una potencia intermedia, o hidrocortisona, que es el glucocorticoide menos potente. Otro factor de importancia es el vehículo utilizado en la formulación, ya que los efectos se relacionan específicamente con la solubilidad de la droga en el mismo. Un ejemplo de vehículo frecuentemente utilizado es el propilenglicol.

En casos de OE de origen alérgico (por dermatitis atópica e hipersensibilidad alimentaria) el uso de glucocorticoides es algo habitual y necesario. Los casos no complicados de OE alérgica o ceruminosa se pueden manejar solo mediante glucocorticoides tópicos, ya que la utilización inapropiada de antibióticos tópicos puede inducir sobreinfección secundaria o fenómenos de resistencia. Estudios recientes proponen el uso de mometasona en el tratamiento proactivo de otitis de origen alérgico, glucocorticoide tópico cuyo efecto antiinflamatorio resulta muy beneficioso desde el punto de vista de la evolución clínica de la enfermedad y no aumenta el riesgo de sobrecrecimiento microbiano secundario. Debido a la acción antiinflamatoria de los glucocorticoides tópicos, la función de barrera de la piel mejora, lo que resulta en una disminución de la cantidad total de la pérdida de agua. El impacto de los glucocorticoides tópicos en la microbiota y la microbiota del CAE no parece ser significativo, aún luego de utilizarlo por un periodo de cuatro semanas. El efecto clínico positivo de este tratamiento proactivo parece estar respaldado por la mejoría citológica y otoscópica (Léonard et al., 2021).

A menudo la potencia antiinflamatoria suele ser proporcional a la capacidad del corticoide para causar la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y

la gravedad de los efectos secundarios (FERENCE & LAST, 2009). Debemos tener presente que los glucocorticoides tópicos se absorben y pasan a vía sistémica, por lo que pueden reducir los niveles de hormonas tiroideas, elevar las enzimas hepáticas, suprimir el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal e inducir otros efectos secundarios como poliuria-polidipsia, en tanto deban ser administrados durante períodos prolongados (Dhar et al., 2014; Miller et al., 2014; Reeder et al., 2008). En los últimos años comenzó a utilizarse hidrocortisona como aceponato, el que presenta muy buenos efectos antiinflamatorios y a su vez carece de efectos secundarios, ya que debido a sus propiedades fisicoquímicas no tiene absorción sistémica. Estas características reducen considerablemente los efectos secundarios característicos de los glucocorticoides y los hacen aptos para su utilización en terapias de mantenimiento a largo plazo en otitis alérgicas con aplicaciones locales dos veces a la semana como tratamiento proactivo (Sauvé, 2019).

Para algunos casos, resulta muy beneficioso el uso de analgésicos, especialmente luego de una limpieza agresiva, dilatación de CAEs con lesiones proliferativas y terapia intralesional. Estos fármacos son utilizados para el control del dolor en infecciones óticas muy severas por *Pseudomonas* spp. Es importante comprender que los glucocorticoides disminuyen el dolor, pero no proporcionan efectos analgésicos directos. El tramadol es una de las opciones más utilizadas en todo el mundo. Es un analgésico opioide, agonista puro, no selectivo sobre los receptores opioides μ , δ y κ , y con mayor afinidad por los receptores tipo μ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina, así como la intensificación de la liberación de serotonina. Se administra comúnmente por vía oral e intravenosa como fármaco único o como analgesia multimodal (Domínguez-Oliva et al., 2021).

Por otra parte, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) proporcionan la mejor analgesia para el dolor de oído, y no deben usarse en combinación con los glucocorticoides para no potenciar sus efectos adversos.

También puede utilizarse gabapentina, tanto antes como después de cualquier procedimiento en oídos con otitis crónica. La gabapentina, analgésico muy seguro que se utiliza también para el tratamiento de convulsiones, es un análogo del neurotransmisor inhibitorio GABA (ácido gamma-aminobutírico), que sin embargo no actúa a nivel del receptor homónimo. Hay evidencia de que el mecanismo de acción parece ser a través del bloqueo de los canales dependientes de calcio, inhibiendo la subunidad alfa-2-delta ($\alpha 2\delta$) del canal de calcio dependiente de voltaje tipo N en las neuronas. A través de la inhibición de estos canales, reduce la entrada de calcio necesaria para la liberación de neurotransmisores (específicamente, aminoácidos excitadores) de las neuronas presinápticas. El bloqueo de los canales tiene poco efecto en las neuronas normales, pero puede suprimir las neuronas estimuladas involucradas en la actividad convulsiva y el dolor (Papich, 2021).

Tratamiento con antimicóticos

En los CAEs y en zonas mucocutáneas es frecuente hallar *Malassezia pachydermatis* como parte de la microbiota comensal (Karlupudi, 2017;

Nunes Rodrigues & Vandenabeele, 2021). Cuando existen cambios en el microambiente del CAE y se encuentra afectada la inmunidad del individuo suele ocurrir sobrecrecimiento de este microorganismo resultando en OE (Bajwa, 2017, Núñez et al., 2022). Este tipo de cuadros se da con frecuencia en la especie canina, razón por la cual el uso de antimicóticos es usual (Bond et al., 2020).

M. pachydermatis se aísla en el 70% de los casos de OE en caninos. Con menor frecuencia, se aíslan otros microorganismos como: *Candida*, *Aspergillus*, *Trichophyton* y *Microsporum*. Estas levaduras se relacionan estrechamente con otitis ceruminosas secundarias a procesos alérgicos y con frecuencia se encuentran vinculadas a tratamientos inadecuados con soluciones antimicrobianas (Hariharan et al., 2006; Oliveira et al., 2008).

Los agentes antimicóticos como clotrimazol, miconazol, posaconazol, terbinafina, ketoconazol e itraconazol suelen ser los más utilizados (Núñez et al., 2022). Todos los antimicóticos del grupo de los azoles resultan efectivos para el tratamiento de las otitis por *Malassezia* spp. (Chiavassa et al. 2014; Moraru et al., 2019; Rejas Lopez, 2008). Nistatina, tiabendazol, yodopovidona y clorhexidina también han demostrado ser efectivos in vitro e in vivo frente a *Malassezia* spp. (Núñez et al., 2022; Peano et al., 2020). De hecho, esta levadura, suele responder muy bien a la aplicación tópica de miconazol al 2% combinado con clorhexidina (Mueller et al., 2012).

Cuando hay presencia de bacterias junto con *Malassezia* spp., se utiliza la combinación de diferentes fármacos quimioterápicos (antimicrobianos, glucocorticoides y antimicóticos). Las combinaciones más frecuentes en los formulados comerciales de aplicación tópica son (i) gentamicina, clotrimazol y betametasona y (ii) neomicina, nistatina y triamcinolona. También resulta beneficioso el uso de yodopovidona, clorhexidina o ácido acético al 5%. Trabajos recientes plantean la eficacia de 1% de sulfadiazina de plata como una alternativa para el tratamiento tópico de las otitis por *Malassezia* spp. (Von Silva-Tarouca et al., 2019). Este antimicrobiano, que pertenece al grupo de las sulfamidas y tiene un amplio espectro de actividad, inhibe las principales bacterias responsables de las piodermias superficiales y de las infecciones en las quemaduras, como por ejemplo aquellas causadas por *S. aureus*, *S. epidermidis* y *S. pyogenes* (betahemolítico) entre las grampositivas y *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Proteus* entre las gramnegativas. También tiene acción sobre hongos, principalmente *C. albicans* y *Malassezia* spp. y favorece la reepitelización por un efecto directo sobre el proceso cicatrizal (Stojkowska et al., 2018).

En situaciones en las que los tutores tienen problemas para efectuar tratamientos tópicos, o bien cuando el sobrecrecimiento de levaduras es muy elevado, se pueden utilizar tratamientos sistémicos en los que itraconazol, ketoconazol, fluconazol o terbinafina son algunas de las posibles opciones (Verde et al., 2021).

Tratamiento con antiparasitarios

Los parásitos pueden ser una de las causas primarias de las OE en los caninos. Entre ellos el más frecuente es el *Otodectes cynotis* y, en menor medida, *Demodex* spp. (Souza et al., 2008).

El *Otodectes cynotis* es un ácaro que vive sobre la superficie de la piel y en el interior de los CAEs de los caninos. Aquí los ácaros se alimentan de detritus celulares y líquidos tisulares. Los restos de cerumen, sangre y detritus del ácaro forman un exudado con el aspecto característico de borra de café (Paterson, 2009).

Tanto los caninos como los felinos pueden ser portadores asintomáticos de *Otodectes cynotis*, por lo que todos los animales en contacto con un paciente que manifiesta síntomas, tanto perros como gatos, deben recibir tratamiento. Además, *Otodectes cynotis* puede estar presente en otras partes del cuerpo, por lo que se debe tratar también toda la piel con parasiticidas efectivos. El ciclo vital de este ácaro requiere mantener el tratamiento durante 3 a 4 semanas (Paterson, 2009).

La mayoría de los casos de otocariasis responden a productos que contienen piretrinas y tiabendazol, pero estos productos tienen muy poco efecto residual, por lo que requieren repetir aplicaciones cada 7 a 10 días. El amitraz administrado en forma tópica como gotas óticas, o una solución de ivermectina al 1% diluida 1:10 en propilenglicol son opciones terapéuticas que han resultado efectivas, no habiéndose observado efectos adversos (Paterson, 2009). El fipronil en aerosol puede eliminar los ácaros auriculares, tanto del oído como de la superficie corporal con una sola aplicación (Ghubash, 2006).

Entre las terapias sistémicas, la selamectina es otra opción eficaz luego de 1 o 2 aplicaciones (Curtis, 2004; Miller et al., 2014).

Las isoxazolininas, más recientemente han demostrado ser muy eficaces por vía sistémica para el control de OE por *Otodectes cynotis* y *Demodex* spp. con una sola dosis (Rodríguez Vivas et al., 2020). Entre ellas, el fluralaner es una excelente opción de tratamiento altamente eficaz administrado como monodosis cada 12 semanas (Taenzler et al., 2017). Otras moléculas de isoxazolininas como sarolaner, afoxolaner y lotinaler actualmente resultan muy efectivas contra los ácaros del oído, ya que son muy seguras y se administran cada 30 días por vía oral, con la ventaja de que también son efectivas en el control de otros ácaros (*Sarcoptes* y *Demodex* spp), pulgas y garrapatas (Panarese et al., 2021; Rodríguez Vivas et al., 2020; Becskei et al., 2018).

Tratamiento con antimicrobianos

La citología es la técnica más útil y eficaz para identificar microorganismos en el CAE de perros con OE y monitorear la evolución del cuadro clínico. En los extendidos de exudados óticos coloreados con tinciones rápidas, como Giemsa o Tinción 15[®], se pueden identificar fácilmente levaduras, cocos y bacilos.

El cultivo bacteriano, las pruebas bioquímicas y las metabólicas permiten identificar las especies bacterianas y resultan herramientas muy útiles frente a microorganismos que son difíciles de diferenciar en estudios citológicos como: estreptococos, enterococos, *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *Proteus* spp. Bacterias, tanto grampositivas como gramnegativas, intervienen en la fisiopatología de las OE de los caninos y actúan como factores perpetuantes, complicando e impidiendo la curación (Hariharan et al., 2006; Oliveira et al., 2008; Saridomichelakis et al., 2007).

Staphylococcus spp. se encuentran en otitis crónicas, frecuentemente combinados con *M. pachydermatis*. Los *Staphylococcus* spp. pueden aislarse también a partir de oídos de pacientes sin OE, ya que son parte de la microbiota de la piel. Por otra parte, el aislamiento de *Proteus* spp. y/o *Pseudomonas* spp. sucede únicamente cuando el paciente padece OE (Yoshida et al., 2002), especialmente en infecciones crónicas del oído. En estos estados de cronicidad la membrana del tímpano puede encontrarse lesionada, posibilitando la extensión de la infección hasta el oído medio (Gotthelf, 2004; Pulido et al., 2010).

En la práctica clínica, los antibacterianos tópicos se indican con frecuencia empíricamente ante una infección activa confirmada mediante citología de los exudados óticos, en la que es factible el hallazgo de cocos y/o bacilos. Es importante la correcta identificación del agente microbiano mediante pruebas de laboratorio y la determinación de su perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos antes de la implementación de la terapia con antibióticos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los resultados de estas pruebas son controvertidos a la hora de implementar un tratamiento tópico antibacteriano para la OE, ya que en las guías internacionales (Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio para Veterinaria -CLSI VET- y documentos elaborados por el Comité Veterinario de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos -VetCAST-) los puntos de corte para el diagnóstico cuali-cuantitativo de las pruebas de susceptibilidad in vitro están basados en terapias que implican el uso de antimicrobianos por vía sistémica y no tópica. Por lo tanto, estos puntos de corte son poco predictivos de la respuesta a la terapia tópica para esta enfermedad, ya que luego de una administración local los antimicrobianos alcanzan concentraciones muy elevadas en el sitio diana en comparación con aquellas logradas si los mismos son administrados por la vía sistémica. Lamentablemente, hasta el presente no se registran estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) que permitan establecer valores predictivos de eficacia para antimicrobianos de aplicación tópica. Es por todo esto que, en la actualidad, la respuesta al tratamiento debe continuar complementándose con adecuados criterios clínicos y con estudios citológicos, hasta tanto no se establezcan nuevos puntos de corte.

Con frecuencia en la clínica veterinaria se llevan a cabo prácticas terapéuticas que deberían ser evitadas al no tener una base científica que asegure la inocuidad y la eficacia en el paciente y, fundamentalmente, porque contribuyen a la selección y diseminación de bacterias resistentes a los antimicrobianos. Estas prácticas consisten en la aplicación, dentro del oído, de fármacos que están indicados para otros fines y/o para ser administrados mediante otras vías. Aunque no existe bibliografía que haya evaluado y validado el uso de estos productos, es fácil encontrar información en múltiples sitios web que lo recomiendan como opción. Es bien sabido que muchos profesionales utilizan formulaciones magistrales y/o preparaciones oftálmicas para el tratamiento tópico de OE crónicas. Existe una fuerte tendencia a la elección empírica de los antimicrobianos, sobre la base de los hallazgos citológicos, excepto en casos de OE crónica, recurrente o si la otitis media está presente, en cuyo caso se indican cultivo y antibiograma para identificar el patógeno previo al tratamiento (Tompson et al., 2021). Dentro de esta categoría, que no tiene estudios de eficacia e inocuidad que los avalen, podemos mencionar la aplicación de gotas de amikacina inyectable en cada

oído, gotas oftálmicas de tobramicina, gotas de enrofloxacinina preparadas en el consultorio a partir de la formulación inyectable al 5%, o bien fórmulas magistrales que incluyen la combinación de antibacterianos, antimicóticos y antiinflamatorios esteroides (Von Silva-Tarouca et al., 2019; Wildermuth et al., 2007).

Existen ciertas circunstancias en las que se deben prescribir antibióticos para ser administrados por vía sistémica, como por ejemplo cuando existe compromiso del oído medio, en casos de otitis eritematosas crónicas proliferativas, en otitis ulcerativas, cuando se observan gran cantidad de células inflamatorias en la citología, o bien cuando los propietarios no pueden administrar la terapia tópica. En cualquiera de estos casos, la aplicación de antibióticos sistémicos debe realizarse siempre después de haber analizado la citología del CAE y de haber realizado el cultivo, la identificación de los microorganismos y el antibiograma correspondiente (Verde et al., 2021).

Existe una gran cantidad de formulaciones comerciales disponibles en forma de gotas, ungüentos o geles que contienen antibióticos para uso ótico tópico, generalmente combinados con antiinflamatorios y antimicóticos (Von Silva-Tarouca et al., 2019). Entre los antibacterianos más frecuentemente utilizados en los preparados tópicos comerciales para el tratamiento de OE en perros se encuentran los aminoglucósidos (neomicina, gentamicina), los fenicoles (cloranfenicol), las fluoroquinolonas (ciprofloxacina, enrofloxacinina) y la polimixina B (Miller et al., 2014).

Para el tratamiento de las OE con aislamiento e identificación de *P. aeruginosa*, es frecuente el uso de compuestos que contengan polimixina B, marbofloxacina o ciprofloxacina, utilizados en función de los fenotipos de susceptibilidad bacteriana *in vitro*, y teniendo en cuenta los productos óticos usualmente disponibles en el mercado (Escribano et al., 2009; Hariharan et al., 2006; Nuttall, 2016; Wildermuth et al., 2007). Sin embargo, debe tenerse en cuenta, como mencionamos previamente, que cuando se realizan estos estudios (antibiograma, concentración inhibitoria mínima) *in vitro*, los puntos de corte están basados en la concentración sérica del antimicrobiano luego de su administración sistémica, lo cual difiere de las concentraciones elevadas (uno o dos órdenes de magnitud) obtenidas tras la administración tópica aplicada para tratar la OE. Por otra parte, es importante considerar que los detritus y exudados presentes en el CAE pueden interactuar con los antimicrobianos afectando su mecanismo de acción y, por lo tanto, su eficacia antibiótica (Barnard & Foster, 2017).

La aplicación de modelos PK/PD, sumada a la apropiada elección de una enfermedad habitual como modelo de estudio, puede aportar información relevante en cuanto a los diseños e implementación de nuevos planes terapéuticos (Toutain et al., 2002; Toutain & Lees, 2004; Toutain & Bousquet-Mélou, 2004). Las diferencias en las especies, tanto de hospedadores como de bacterias, el estado inmunitario de los hospedadores y la localización de la bacteria (en algunos casos, intracelular) afectarán la relación PK/PD (Mestorino, 2006).

Es importante destacar que el uso imprudente de los antimicrobianos es un factor potencial seleccionador de resistencia bacteriana. A pesar de que frecuentemente se utilizan antibióticos potentes como cloranfenicol, gentamicina, ciprofloxacina o enrofloxacinina, muchos de ellos son clasificados actualmente como antimicrobianos críticamente importantes para el hombre

por los principales organismos internacionales de la salud como la Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA, ex OIE) y Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) (FAO/WHO/OIE, 2007). Por lo tanto, antes de comenzar una terapia antibiótica con alguno de ellos, es fundamental identificar y controlar los factores predisponentes y primarios de la enfermedad que muchas veces se resuelve con fármacos antiinflamatorios o antisépticos locales. Inicialmente, las terapias antibióticas pueden ser efectivas, pero también, con frecuencia, debido a su uso reiterado o inadecuado, contribuyen a favorecer la selección de bacterias resistentes y hacen que el médico veterinario pierda de vista su verdadero objetivo, que es identificar y controlar los factores primarios y predisponentes de la enfermedad (Paterson, 2016).

La *P. aeruginosa* desarrolla fácilmente resistencia, incluso durante la terapia antibacteriana, y la mayoría de los aislamientos de infecciones recurrentes suelen ser resistentes a múltiples fármacos (Nuttall, 2019). Es frecuente la resistencia frente a antimicrobianos que se encuentran en formulados óticos, incluidos los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas y los β -lactámicos. Generalmente, los tipos de resistencia en esta bacteria se pueden clasificar en: resistencia intrínseca, adquirida y adaptativa. La resistencia intrínseca de *P. aeruginosa* incluye una baja permeabilidad de la membrana externa, la expresión de bombas de flujo que expulsan los antibióticos fuera de la célula y la producción de enzimas inactivadoras de antibióticos. La resistencia adquirida se puede lograr mediante la transferencia horizontal de genes de resistencia o mediante cambios mutacionales. La resistencia adaptativa implica la formación de biofilms que sirven como barrera de difusión para limitar el acceso de antibióticos a las células bacterianas (Pang et al., 2019). Recientemente la OMS ha incluido *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos como una de las tres especies bacterianas en las que existe una necesidad crítica de desarrollar nuevos antibióticos para tratar infecciones (Tacconelli et al., 2018). Además, el uso excesivo de antibióticos durante el tratamiento acelera la selección de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a múltiples fármacos, lo que conduce a la ineficacia de la terapia antibiótica empírica contra este microorganismo (Hirsch & Tam, 2010).

Alternativas terapéuticas y cambios a futuro en la terapia de las otitis externas

En la actualidad existe una creciente actividad en la investigación de nuevas alternativas terapéuticas al uso de los antimicrobianos tradicionalmente utilizados, motivada, fundamentalmente, porque resulta muy difícil desarrollar nuevos fármacos que puedan resistir el repertorio cada vez mayor de mecanismos de resistencia bacteriana. A esto debe sumarse que el proceso de desarrollo de estas nuevas alternativas es muy oneroso y requiere de mucho tiempo. Estas nuevas estrategias terapéuticas no antibióticas pueden actuar solas o en combinación con terapias convencionales para combatir las infecciones ocasionadas por bacterias de difícil tratamiento como la *P. aeruginosa*. Muchas de estas moléculas se encuentran en etapas preclínicas en ensayos vinculados a la salud humana, pero han demostrado eficacia y podrían ser, también, ensayadas en animales (Chatterjee et al., 2016; Hurley et al., 2012).

Aceites esenciales

Una alternativa la representan los extractos vegetales, con la finalidad de aprovechar los metabolitos secundarios que las plantas utilizan en su defensa contra diversos microorganismos. Sus compuestos con acción antimicrobiana se encuentran mayoritariamente presentes en los aceites esenciales. Estos resultan ser el producto final del metabolismo secundario de plantas aromáticas y se conforman fundamentalmente de terpenos con actividad y composición variada de entre 20 y 60 compuestos (Buldain et al., 2017, 2018).

Recientemente, Sim *et al.* (2019) reportaron los resultados obtenidos en estudios cuantitativos de sensibilidad *in vitro* (concentración inhibitoria mínima, concentración bactericida mínima, y curvas de muerte bacteriana) evaluando la eficacia de aceites esenciales de orégano, tomillo y sus principales componentes fenólicos (carvacrol y timol), frente a diversos patógenos multirresistentes como *S. pseudintermedius metilino-resistente* y *P. aeruginosa* aislados a partir de pacientes caninos con OE. En los aceites evaluados, el carvacrol y el timol exhibieron actividad antibacteriana contra todos los aislamientos estudiados, resultando prometedor continuar con dicha investigación, ya que aún no existen datos de pruebas realizadas *in vivo*. En un estudio realizado en perros en Brasil, en el año 2018, se trabajó con aceite esencial de *Melaleuca alternifolia* o árbol de té común, y evaluaron la actividad antimicrobiana *in vivo* (al 5%) e *in vitro* (difusión en agar empleando discos impregnados al 5 y 10%) del aceite esencial frente a microorganismos aislados del oído de pacientes caninos con OE (*S. pseudintermedius*, *S. aureus*, *P. mirabilis* y *M. pachydermatis*). La solución empleada en los discos *in vitro* produjo halos de inhibición de hasta de 10 mm, mientras que *in vivo* se logró una significativa remisión de los signos clínicos en los pacientes tratados que previamente fueron diagnosticados con otitis bacteriana y fúngica (Neves *et al.*, 2018). Un trabajo del 2021 reporta la eficacia de un producto comercial elaborado en Italia a base de una mezcla de aceites esenciales (*Melaleuca alternifolia*, *Thymus serpyllum*, *Salvia officinalis*, *Eucalyptus officinalis*, *Rosmarinus officinalis*, *Macadamia alternifolia*, *Lavandula officinalis* y *Helianthus annuus*). Los autores obtuvieron más de un 99,9% de eficacia frente a *M. pachydermatis* y *C. albicans* luego de 15 minutos de exposición, y frente a *P. aeruginosa* luego de 1 hora (Vercelli *et al.*, 2021).

Por otra parte, algunos investigadores evalúan la eficacia de los componentes aislados de los aceites. En 2022, un estudio evaluó los componentes más importantes presentes en los aceites esenciales obtenidos de clavo de olor y de orégano, como timol, cinamaldehído y carvacrol, comprobando que todos los compuestos mostraron actividad y que el cinamaldehído fue el componente que exhibió la mayor actividad bactericida y fungicida (Gómez-García *et al.*, 2022).

En la actualidad la fitoterapia es un área de estudio que se encuentra en constante crecimiento, retornando a la búsqueda de componentes naturales como alternativa a los fármacos sintéticos.

Miel y derivados

Existe una permanente búsqueda de nuevas alternativas naturales, el caso de la miel es otro ejemplo de ello. Se conoce como miel de grado médico a aquella que se

ha estandarizado mediante irradiación de rayos gamma, filtración y eliminación de contaminantes bajo situaciones controladas en el laboratorio.

Maruhashi et al. (2016) publicaron un trabajo sobre la eficacia de la miel de grado médico para el tratamiento de la otitis canina. La miel ha sido utilizada en forma tópica, fundamentalmente por su efecto antiinflamatorio (Ranneh et al., 2021) y anti-eczematoso (Henatsch et al., 2017). Precisamente este último grupo de investigadores también evaluó la eficacia *in vitro* e *in vivo* frente a *S. pseudintermedius* meticilino-resistente, logrando cura clínica en un 70% de los pacientes caninos.

Manuka (*Leptospermum scoparium*) es un árbol, autóctono de Nueva Zelanda y el sudeste de Australia, y de la familia de los mirtos, Myrtaceae. La miel producida a partir de sus flores es unifloral con destacadas propiedades terapéuticas, entre las cuales se menciona su efecto antibacteriano (French et al., 2005; Mandal et al., 2011). En una publicación reciente del año 2020, se evaluó la eficacia *in vitro* de dos productos comerciales de aplicación tópica en OEs crónicas, uno de ellos conteniendo miel al 40% p/v y, otro, miel de manuka al 80% p/v, obteniendo mayor eficacia con la formulación al 40% frente a *Staphylococcus meticilino-resistentes* y *Pseudomonas* spp. Este resultado se fundamenta en el hecho de que la eficacia de la miel no depende de su concentración sino de sus componentes, lo cual hace que tengan distintos mecanismos de acción sobre los microorganismos evaluados cuando provienen de distintos orígenes. La miel de Manuka depende casi exclusivamente del metilglioxal para ejercer su actividad antimicrobiana, mientras que la miel utilizada en la formulación al 40% le debe su eficacia a otros componentes, como peróxido de hidrógeno, defensina-1 de abeja, pH bajo, azúcares y osmolaridad alta (Cremers et al., 2020).

Ácido etilendiaminatetraacético (EDTA)

Se ha postulado la eficacia de la combinación de un limpiador a base de EDTA con fluoroquinolonas en el tratamiento de las otitis caninas por *Pseudomonas* spp. (Nuttall, 2016; Wildermuth et al., 2007), ya sea usando primero el limpiador y aplicando después el antimicrobiano, o usando diversas mezclas de ambos. Tris-EDTA afecta la membrana celular de la bacteria con efecto quelante sobre minerales como el calcio y el magnesio, volviéndola permeable a los antimicrobianos. Buckley et al. (2013) demostraron que un tratamiento previo con esta solución, 20 a 30 minutos antes de la aplicación tópica de fluoroquinolonas y gentamicina, resultó sumamente eficaz, aún frente a aislamientos identificados como resistentes a dichos antimicrobianos *in vitro*.

Recientemente se han comunicado resultados de un estudio realizado *in vitro* que reporta que el Tris-EDTA en combinación con aceites esenciales (aceite de manuka) podría ser una muy buena opción para el tratamiento de OEs crónicas en caninos producidas por gérmenes gramnegativos (Song et al., 2020).

N-acetilcisteína (NAC)

Es un agente mucolítico, muy utilizado en medicina humana para el tratamiento de bronquitis crónicas, que reduce la producción de la matriz de polisacáridos

extracelulares en los biofilms bacterianos. De esta manera, la alteración de la mencionada estructura favorecería el ingreso de los antimicrobianos aplicados localmente.

Se cree que el mecanismo de acción de la NAC tiene que ver con la inhibición de la utilización de aminoácidos en células bacterianas, al competir con la cisteína. Este mecanismo también puede estar dado por la interacción entre proteínas normalmente encontradas en la célula bacteriana y el grupo sulfhidrilo de NAC, logrando romper los enlaces disulfuro de las proteínas que confieren estabilidad a la red de polisacáridos extracelulares de la matriz, reduciendo así la adherencia bacteriana y promoviendo la interrupción de biofilms maduros (El-Feky *et al.*, 2009; May *et al.*, 2016; Paterson, 2017; Zhao & Liu, 2010). Se sabe también que la NAC tiene un efecto citoprotector sobre el epitelio del CAE, gracias a su actividad antioxidante y por lo cual podría constituir una alternativa muy beneficiosa en el tratamiento de las OEs crónicas de los caninos (May *et al.*, 2016; Paterson, 2017).

May *et al.*, (2016) publicaron un estudio acerca de la eficacia in vitro de NAC frente a diferentes microorganismos patógenos aislados de oídos de pacientes caninos con OE, demostrando que por sí sola logró inhibir el crecimiento de dichos microorganismos, lo cual ocurrió en la mayoría de los aislados a la concentración de 10 mg/ml de NAC. Sin embargo, para *P. aeruginosa* el rango varió entre 5 y 20 mg/ml.

Son muy pocas las publicaciones en las que se evalúa el efecto de la combinación de este compuesto con antimicrobianos. Por el momento, un solo estudio reporta indiferencia al combinar in vitro NAC con gentamicina y enrofloxacin frente a algunos aislamientos de *P. aeruginosa*, *S. pseudintermedius* y *Corynebacterium* spp., obtenidos a partir de otitis canina. En este trabajo solo se evaluó su actividad sobre formas planctónicas (May *et al.*, 2019).

Es de interés seguir investigando en la temática, ya que existen varios trabajos que demostraron que NAC, en combinación con antimicrobianos in vitro, presenta gran actividad anti biofilms, además de resaltar la importancia de realizar estudios in vivo que corroboren su eficacia (El-Feky *et al.*, 2009; Zhao & Liu, 2010).

Inhibición del quorum sensing

El *quorum sensing* (QS), que es un mecanismo de señalización bastante común en bacterias, implica el intercambio de pequeños productos químicos entre microorganismos, lo que les permite transferir información. Este intercambio de información regula la expresión de determinados genes que son ventajosos para su supervivencia. *P. aeruginosa* utiliza QS para la comunicación de célula a célula y, de este modo, regula la expresión de factores de virulencia que permiten la formación de biofilms. Estos últimos distraen los sistemas de defensa del hospedador y favorecen el desarrollo de infecciones crónicas (Romero *et al.*, 2012; Kalia, 2013). Entre las principales moléculas de señalización en el QS se encuentran las N-acil-homoserinalactonas (AHLs), que han sido ampliamente investigadas y regulan la expresión de una variedad de comportamientos, como la virulencia, la simbiosis, la formación de biofilms y la producción de toxinas (Cárcamo *et al.*, 2014; Kalia *et al.*, 2019).

Existe una gran variedad de compuestos, entre los que se encuentran las lactonasas (Chang *et al.*, 2014) y las acilasas que degradan las AHLs (de Celis *et al.*, 2021), los inhibidores de sintasa, y los inhibidores de receptores, como las furanonas brominadas (Muñoz-Cázares *et al.*, 2022). Además de estos, algunas drogas aprobadas para uso clínico pueden actuar como inhibidores del QS, como es el caso del antihelmíntico niclosamida, que ha demostrado reducir la formación de biofilms y la producción de factores de virulencia (Imperi *et al.*, 2013).

La inhibición de QS es una estrategia que permite la prevención o reducción de la formación de biofilms, favorece la disminución de la virulencia bacteriana y tiene bajo riesgo de desarrollo de fenómenos de resistencia frente a los antimicrobianos, ya que es bien sabido que la presencia de esta estructura dificulta la llegada de los fármacos. Entre sus desventajas podemos citar que tiene un espectro reducido y puede afectar también a microorganismos beneficiosos (Reuter *et al.*, 2016).

Terapia con bacteriófagos

Los bacteriófagos, comúnmente llamados fagos, son virus que solamente infectan bacterias. En los últimos años, el uso de fagos líticos como agentes antimicrobianos que controlan bacterias patógenas ha aparecido como una prometedora estrategia alternativa frente a la creciente resistencia a los antibióticos que ha causado problemas en todos los ámbitos de la salud a nivel mundial. Aunque se ha demostrado que son efectivos contra diversas bacterias *in vitro* y en modelos animales de infección, hasta la fecha solamente se ha realizado una escasa cantidad de ensayos clínicos de terapia con fagos (Pang *et al.*, 2019).

Esta estrategia tiene como ventaja que la replicación de los fagos tiene lugar únicamente en el sitio de la infección, es altamente específica para las bacterias diana, no afecta a la microbiota comensal y presenta escasos efectos secundarios. Además, tienen actividad bactericida contra las bacterias resistentes y son de fácil administración. No obstante, cuentan con algunas desventajas: no existen datos sobre la seguridad en su eliminación después del tratamiento y el modo de acción de estos, generan impurezas en las preparaciones resultando poco estables y pueden aumentar el riesgo de fenómenos de resistencia bacteriana, aunque sobre esto último no hay demasiada información aún (Ly-Chatain, 2014, Duzgunes *et al.*, 2021).

Vacunas

La elaboración de vacunas contra *P. aeruginosa* es una alternativa que permitiría mejorar la inmunidad del hospedador y, como consecuencia, prevenir infecciones, pero hasta ahora la efectividad de esta herramienta es baja y no hay vacunas autorizadas para tal fin.

En medicina humana se ha intentado desarrollar vacunas para el control de infecciones por *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística y en inmunodeprimidos, pero por ahora los esfuerzos han sido infructuosos (Johansen & Gotzsche, 2015; Sainz-Mejías *et al.*, 2020). En medicina veterinaria

sería una posible alternativa para el control de estos microorganismos en infecciones crónicas, pero aún resta un largo camino por recorrer para lograrlo (Priebe & Goldberg, 2014).

Péptidos antimicrobianos

Los péptidos antimicrobianos (PAM) han despertado el interés de varios grupos de investigación como una nueva clase de agentes que destruyen de manera eficiente una amplia gama de especies de microorganismos, incluidas bacterias, hongos y virus, a través de un mecanismo de acción novedoso, como es su potente actividad anti-biofilm y su capacidad para penetrar las membranas de los microorganismos (Batoni *et al.*, 2016). Además, son efectivos contra patógenos resistentes a casi todos los antibióticos convencionales. Cuentan con un espectro amplio de actividad, su cinética de destrucción de microorganismos es rápida, inducen bajos niveles de resistencia y prácticamente no generan toxicidad para el huésped. Sin embargo, como productos farmacéuticos, los PAM exhiben propiedades desfavorables, tales como inestabilidad, actividad hemolítica, alto costo de producción, sensibilidad a la sal (cloruro de sodio) y un amplio espectro de actividad (Aoki & Ueda, 2013).

En medicina humana, un trabajo publicado recientemente, realizado en los Países Bajos en 16 pacientes con otitis crónica media supurativa, demostró que casi el 50% de los individuos revirtió el cuadro clínico. Aparentemente, estos compuestos peptídicos mostraron excelentes resultados como antibacterianos y antiinflamatorios (Peek *et al.*, 2020), lo que estimula la realización de estudios tendientes a encontrar una alternativa al uso de los antimicrobianos convencionales.

Andamio electroquímico

Por medio de esta herramienta terapéutica se pueden producir alteraciones en la estructura de los biofilms bacterianos, lo que permite aumentar la penetración de los antibióticos *in vitro*, aunque resulta bastante dificultoso hasta ahora la puesta a punto de ensayos clínicos. El mecanismo de acción es a través de la conversión electroquímica de oxígeno mediante la aplicación de un potencial eléctrico a un andamio conductor y eso genera una concentración baja, pero constante, de H₂O₂ que sería suficiente para destruir biofilms (Raval *et al.*, 2020).

En *P. aeruginosa* se han observado buenos resultados para el tratamiento de lesiones en piel en humanos, pero resulta muy difícil su aplicación en infecciones localizadas en pequeñas superficies como podría ocurrir en el CAE de un canino con otitis crónica (Sultana *et al.*, 2015).

Nanopartículas

Las nanopartículas representan una de las estrategias más modernas con las que contamos en la actualidad para combatir las infecciones microbianas. Estas estructuras tienen alta penetrabilidad en la membrana bacteriana lo cual les permite también funcionar como *carriers* de otras moléculas con actividad

farmacológica. Tienen múltiples efectos antimicrobianos que incluyen una alta capacidad de interferir en la formación de biofilms (mecanismo de virulencia bacteriano), inducción del estrés oxidativo, liberación de iones metálicos y mecanismos no oxidativos, procesos responsables de ocasionar daños irreversibles en la bacteria (Wang *et al.*, 2017).

El uso de materiales a escala nanométrica es una estrategia viable para el transporte de biomoléculas y fármacos ya que brinda ventajas, tales como mayor absorción y mejor biodisponibilidad con mayor circulación sistémica, mayor contacto entre el compuesto y el patógeno y una semivida de eliminación más prolongada. Por otra parte, son buenos carriers de antibióticos al sitio de diana de acción. Entre sus desventajas podemos citar los riesgos de toxicidad en algunos casos (Bamburowicz-Klimkowska *et al.*, 2019).

Las nanopartículas de plata (AgNP), por ejemplo, representan en la actualidad una alternativa para el control de infecciones por *P. aeruginosa* (Ramalingam *et al.*, 2016). Estas nanopartículas surgen en los últimos años como una alternativa prometedora debido a que han mostrado eficacia contra bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo microorganismos multirresistentes (MDR) y efectos anti-biofilms. El tamaño constituye un elemento determinante para potenciar su actividad terapéutica, debido a que mientras menor sea este, presentan una mayor superficie de contacto con el microorganismo, afectando su funcionamiento vital. Las AgNP se adhieren a la membrana citoplasmática y a la pared celular de los microorganismos, provocando alteraciones, penetrando en la célula, interactuando con estructuras celulares y biomoléculas e induciendo la generación de especies reactivas de oxígeno y radicales libres, que serían responsables de la destrucción de biofilms (de Lacerda *et al.*, 2021).

Actualmente, existe evidencia sobre la eficacia de tratamientos que combinan la nanotecnología con la fitoterapia, es decir, conteniendo aceites esenciales. Buldain *et al.*, (2022) lograron inhibir y erradicar biofilms de *Staphylococcus* spp. utilizando aceite esencial de *Melaleuca armillaris* encapsulado en nanopartículas. Otro estudio reciente demuestra la eficacia de la coencapsulación en nanopartículas de base multilipídica conteniendo una combinación de cefepime (antimicrobiano hidrofílico) y aceite esencial de romero, frente a *P. aeruginosa*. En el mencionado estudio se logró reducir la concentración inhibitoria mínima de cefepime de 80 a 0,6 mg/ml mediante la encapsulación (Ben-Khalifa *et al.*, 2021).

Tratamiento quirúrgico de las otitis externas crónicas

El tratamiento médico siempre es la primera opción en caninos que presentan OE crónica con inflamación y exudados en los CAEs, pero sin estenosis completa de la luz. Sin embargo, aquellos casos en los que se observa la presencia de tumores, ulceraciones graves, calcificación o estenosis completa del CAE, con compromiso del oído medio, pueden requerir la extracción completa del CAE y la osteotomía de la bulla timpánica. Este procedimiento se plantea como un tratamiento radical y efectivo. No obstante, es una cirugía compleja y solamente debería ser realizada por cirujanos bien entrenados en la técnica (Gaviria & Cruz, 2018).

A pesar de no ser el objetivo central de esta revisión, se incorpora a este trabajo una breve descripción de las tres opciones de tratamiento quirúrgico para las OE crónicas.

- *Ablación total del CAE y osteotomía de la bulla timpánica*: cuando el CAE se calcifica o sufre estenosis debida a hiperplasia del epitelio (hiperplasia irreversible de la porción horizontal) o a un tumor, es posible que haya que extraerlo totalmente (Smeak & Inpanburt, 2005; Krahwinkel, 2006; Bellah, 2011). Debido a que los perros con OE crónica y media pueden tener CAEs muy engrosados e inflamados, suele ser un procedimiento complejo y el paciente necesita tratamiento analgésico durante varios días hasta su recuperación. El manejo de la OE crónica terminal con otras técnicas quirúrgicas como la ablación delaporción vertical del CAE o la remoción de la parte lateral desuporción vertical suelen fracasar y resulta mucho más efectiva la resección completa del CAE con osteotomía de la bulla (Doyle *et al.*, 2004).

- *Ablación de la porción vertical del CAE*: ocasionalmente, la porción horizontal del CAE está funcional y solo es necesario extraer la porción vertical. Este procedimiento es menos complicado que la ablación completa del CAE y no requiere del drenaje de las bullas timpánicas. Combina las ventajas de la resección de la parte lateral de la porción vertical (drenaje, ventilación y conservación de la audición) con la ablación completa del CAE (remoción del tejido enfermo) (Krahwinkel, 2006). Aunque se planifique realizar solo la ablación de la porción vertical, en la mayoría de los casos puede suceder que, durante la cirugía, se proceda a la extracción de todo el CAE, debido al progreso de la enfermedad.

- *Resección de la parte lateral de la porción vertical del CAE (Técnica de Zepp)*: la apertura del CAE por medio de la resección de la parte lateral de su porción vertical, permite un mejor ingreso de aire, facilita el drenaje de exudados y simplifica a los tutores del paciente los procedimientos de limpieza y colocación de medicamentos en los oídos. Puede mejorar la condición del oído, pero habitualmente no resulta un método curativo. En los casos graves, el tratamiento tópico y parenteral adecuado debe combinarse con la cirugía (Krahwinkel, 2006). La técnica de Zepp se indica en pacientes con OE crónica antes de que ocurran cambios irreversibles en el CAE, la membrana timpánica y el oído medio. Si este procedimiento se utiliza como último recurso cuando ya la proliferación de tejido y la obstrucción del CAE están en marcha, difícilmente resulte efectivo (Krahwinkel, 2006; Bellah, 2011).

La cirugía no sustituye la evaluación clínica detallada y precisa del paciente y la terapia médica (Krahwinkel, 2006). Ninguna de las técnicas mencionadas garantiza la solución del cuadro, siempre y cuando no se realice el correcto diagnóstico, tratamiento de la enfermedad de base y el control adecuado de los factores predisponentes y perpetuantes de la otitis.

Conclusión

Las OE en los caninos constituyen un motivo de consulta habitual en la práctica clínica diaria. Los procesos agudos generalmente no implican grandes complicaciones y se pueden resolver con relativa facilidad, pero las otitis crónicas o recurrentes constituyen todo un desafío para el médico veterinario, ya que

requieren de la realización de un proceso de diagnóstico muy detallado y exhaustivo para reconocer las enfermedades primarias y, finalmente, seleccionar la terapéutica más adecuada para cada caso.

En esta revisión se analizan distintas estrategias farmacológicas y otras alternativas para el manejo de los casos crónicos de OE, muchas de las cuales están actualmente vigentes y otras en etapa de desarrollo. El tratamiento médico siempre es la primera opción en caninos que presentan OE crónica con inflamación y exudados en los CAEs, pero sin estenosis completa de la luz. Y como se mencionó en párrafos anteriores, la intervención quirúrgica no sustituye la evaluación detallada y precisa del paciente, ni la terapia farmacológica no invasiva. Es importante destacar que es una alternativa terapéutica de última elección en casos de difícil resolución o en cuadros farmacológicamente irreversibles.

El conocimiento y la aplicación de nuevas estrategias farmacológicas es clave para que el médico veterinario pueda contribuir desde su lugar de intervención con el uso prudente de los antimicrobianos para, de esta forma, reducir los fenómenos de resistencia bacteriana que en la actualidad amenazan a nivel global la salud animal, humana y ambiental.

Declaración de autoría

Curaduría de datos: GB, DB, AB, LM, NM

Conceptualización: GB, LM.

Borrador original: GB, LM

Escritura/Revisión y edición: Todos los autores

Declaración de conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses, incluyendo entre estos últimos las relaciones financieras, personales o de otro tipo con otras personas u organizaciones que pudieran influir de manera inapropiada en el trabajo.

Agradecimientos

Este trabajo fue realizado en el marco del Proyecto I+D 11/V282 Estrategias farmacocinéticas/farmacodinámicas para optimizar la eficacia antimicrobiana en medicina veterinaria en el contexto de “Una Salud”, de la FCV-UNLP.

Referencias

- Aoki W, Ueda M. 2013. Characterization of antimicrobial peptides toward the development of novel antibiotics. *Pharmaceuticals (Basel)*. 6(8):1055-81. <https://doi.org/10.3390/ph6081055>
- Aprèa A, Giordano A, Baschar H, Broglia G, Bonzo E. 2006. Otoendoscopia en caninos: primera etapa. *Analecta Veterinaria*. 26(2):25-8.
- Bajwa J. 2017. Canine *Malassezia* dermatitis. *The Canadian Veterinary Journal - La Revue Veterinaire Canadienne*, 58(10), 1119–21.

- Bajwa J. 2019. Canine otitis externa. Treatment and complications. The Canadian Veterinary Journal - La Revue Veterinaire Canadienne, 60(1):97-9.
- Bamburowicz-Klimkowska M, Popławska M, Grudziński IP. 2019. Nanocomposites as biomolecules delivery agents in nanomedicine. Journal of Nanobiotechnology. 17(1):48. <https://doi.org/10.1186/s12951-019-0479-x>
- Barnard N, Foster A. 2017. *Pseudomonas* otitis in dogs: a general practitioner's guide to treatment. In Practice. 39(9):386-98. <https://doi.org/10.1136/inp.j892>
- Batoni G, Maisetta G, Esin S. 2016. Antimicrobial peptides and their interaction with biofilms of medically relevant bacteria. Biochimica et Biophysica Acta. 1858(5):1044-60. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2015.10.013>
- Becskei C, Cuppens O, Mahabir S. 2018. Efficacy and safety of sarolaner in the treatment of canine ear mite infestation caused by *Otodectes cynotis*: a non-inferiority study. Veterinary Dermatology. 29:100-e39. <https://doi.org/10.1111/vde.12521>
- Bellah J. Oído. En: Bojrab MJ, Monnet E .2011. Mecanismos de enfermedad en cirugía de pequeños animales. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. 3ª ed., Editorial Inter-Médica. pp 332-46.
- Ben-Khalifa R, Gaspar FB, Pereira C, Chekir-Ghedira L, Rodríguez-Rojo S. 2021. Essential oil and hydrophilic antibiotic co-encapsulation in multiple lipid nanoparticles: proof of concept and in vitro activity against *Pseudomonas aeruginosa*. Antibiotics (Basel, Switzerland). 10(11):1300. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111300>
- Bond R, Morris DO, Guillot J, Bensignor EJ, Robson D, Mason KV, Kano R, Hill PB. 2020. Biology, diagnosis and treatment of *Malassezia* dermatitis in dogs and cats. Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. Veterinary Dermatology. 31(1):28-74. <https://doi.org/10.1111/vde.12809>
- Brogliá G, Giordano A, Baschar H, Galarza E, Diez M, Bonzo E, Aprea A. 2005. Otoendoscopía en caninos - primera etapa. Proceedings 5° Congreso Nacional de la Asociación de Veterinarios Especializados en Animales de Compañía de Argentina (AVEACA). Buenos Aires, Argentina.
- Brogliá G, Giordano A, Acosta W, Villanueva M, Diez M, Bonzo E, Aprea A. 2006. Otoendoscopía en caninos - segunda etapa. Presentación de casos. Proceedings 6° Congreso Nacional de la Asociación de Veterinarios Especializados en Animales de Compañía de Argentina (AVEACA). Buenos Aires, Argentina.
- Brogliá G, Borrelli S. Enfermedades del oído. En: Brusa M. 2014. Compendio de enfermedades de los caninos y felinos domésticos. La Plata, Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (Eduulp), pp 396-413.
- Brogliá G, Marchetti L, Buchamer A, Mestorino, N. 2020. *Pseudomonasaeruginosa* en la otitis externa canina: situación actual. Analecta Veterinaria. 40(1):13-24. <https://doi.org/10.24215/15142590e048>
- Buckley LM, Mc Ewan NA, Nuttall T. 2013. Tris-EDTA significantly enhances antibiotic efficacy against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. Veterinary Dermatology. 24(5):519-e122. <https://doi.org/10.1111/vde.12071>
- Budgen D. 2013. Identification and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from dogs with otitis externa in Australia. Australian Veterinary Journal. 91(1-2):43-46. <https://doi.org/10.1111/avj.12007>
- Buldain D, Buchamer A, Marchetti L, Aliverti F, Borja C, Mestorino N. 2017. Efecto antimicrobiano de la combinación de cloxacilina con aceite esencial de *Melaleuca*

- armillaris* frente a *Staphylococcus aureus*. *Analecta Veterinaria*. 37(2):014. <https://doi.org/10.24215/15142590e014>
- Buldain D., Buchamer AV., Marchetti ML., Aliverti F., Bandoni A., Mestorino N. 2018. Combination of cloxacillin and essential oil of *Melaleuca armillaris* as an alternative against *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Veterinary Science*. 5:177. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00177>
- Buldain D, Gortari Castillo L, Buchamer AV, Bandoni A, Marchetti L, Mestorino N. 2022. In vitro synergistic interaction between *Melaleuca armillaris* essential oil and erythromycin against *Staphylococcus aureus* isolated from dairy cows. *Frontiers in Veterinary Science*. 9:1005616. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1005616>
- Cárcamo G, Lumjiaktase P, Kummerli R, Eberl L. 2014. Quorum sensing triggers the stochastic escape of individual cells from *Pseudomonas putida* biofilms. *Nature Communications*. 6(1): 5945-59. <https://doi.org/10.1038/ncomms6945>
- Chang CY, Krishnan T, Wang H, Chen Y, Yin WF, Chong YM, Tan LY, Chong TM, Chan KG. 2014. Non-antibiotic quorum sensing inhibitors acting against N-acyl homoserine lactone synthase as druggable target. *Scientific reports*. 4:7245-52. <https://doi.org/10.1038/srep07245>
- Chatterjee M, Anju CP, Biswas L, Anil Kumar V, Gopi Mohan C, Biswas R. 2016. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and alternative therapeutic options. *International Journal of Medical Microbiology*. 306(1):48-58. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2015.11.004>
- Chiavassa E, Tizzani P, Peano A. 2014. In vitro antifungal susceptibility of *Malassezia pachydermatis* strains isolated from dogs with chronic and acute otitis externa. *Mycopathologia*. 178(3-4):315-9. <https://doi.org/10.1007/s11046-014-9782-0>
- Cremers N, Belas A, Santos Costa S, Couto I, de Rooster H, Pombo C. 2020. In vitro antimicrobial efficacy of two medical grade honey formulations against common high-risk meticillin-resistant staphylococci and *Pseudomonas* spp. pathogens. *Veterinary Dermatology*. 31(2):90-96. <https://doi.org/10.1111/vde.12811>
- Curtis CF. 2004. Current trends in the treatment of *Sarcoptes*, *Cheyletiella* and *Otodectes* mite infestations in dogs and cats. *Veterinary Dermatology*. 15(2),108-14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2004.00362.x>
- de Celis M, Serrano-Aguirre L, Belda I, Liébana-García R, Arroyo M, Marquina D, de la Mata I, Santos A. 2021. Acylase enzymes disrupting quorum sensing alter the transcriptome and phenotype of *Pseudomonas aeruginosa*, and the composition of bacterial biofilms from wastewater treatment plants. *Science of the total environment*. 799, 149401. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149401>
- de Lacerda Coriolano D, de Souza JB, Bueno EV, Medeiros SMFRDS, Cavalcanti IDL, Cavalcanti IMF. 2021. Antibacterial and antibiofilm potential of silver nanoparticles against antibiotic-sensitive and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Brazilian Journal of Microbiology* (publication of the Brazilian Society for Microbiology). 52(1):267-78. <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00406-x>
- Dhar S, Seth J, Parikh D. 2014. Systemic side-effects of topical corticosteroids. *Indian Journal of Dermatology*. 59(5):460-4. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.139874>
- Domínguez-Oliva A, Casas-Alvarado A, Miranda-Cortés AE, Hernández-Avalos I. 2021. Clinical pharmacology of tramadol and tapentadol, and their therapeutic efficacy in different models of acute and chronic pain in dogs and cats. *Journal of*

- Advanced Veterinary and Animal Research. 8(3):404-22. <https://doi.org/10.5455/javar.2021.h529>
- Doyle RS, Skelly C, Bellenger CR. 2004. Surgical management of 43 cases of chronic otitis externa. Irish Veterinary Journal. 57(1): 22-30. <https://doi.org/10.1186/2046-0481-57-1-22>
- Düzgüneş N, Sessevmez M, Yildirim M. 2021. Bacteriophage therapy of bacterial infections: the rediscovered frontier. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland). 14(1) 34. <https://doi.org/10.3390/ph14010034>
- El-Feky MA, El-Rehewy MS, Hassan MA, Abolella HA, Abd El-Baky RM, Gad GF. 2009. Effect of ciprofloxacin and N-acetylcysteine on bacterial adherence and biofilm formation on ureteral stent surfaces. Polish Journal of Microbiology. 58(3):261-7.
- Escribano C, Ordeix L, Pol G, Puigdemont A, Brazis P. 2009. Sensibilidad de *Pseudomonas* spp. frente a las quinolonas en infecciones óticas y cutáneas en el perro y en el gato. Clínica veterinaria de pequeños animales: revista oficial de AVEPA, Asociación Veterinaria Española de Especialistas en Pequeños Animales. 29(4):203-7.
- Ference J, Last A. 2009. Choosing topical corticosteroids. American Family Physician. 79(2):135-40.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Organization for Animal Health/World Health Organization (FAO/WHO/OIE). 2007. Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials. Report of the FAO/WHO/OIE Expert Meeting FAO Headquarters, Rome 26-30 November 2007. <http://www.fao.org/3/a-i0204e.pdf> [Consultado 19 de agosto de 2023]
- French VM, Cooper RA, Molan PC. 2005. The antibacterial activity of honey against coagulase-negative staphylococci. The Journal Antimicrobial Chemotherapy. 56(1):228-31. <https://doi.org/10.1093/jac/dki193>
- Gaviria A, Cruz JM. 2018. Otitis media en el perro: diagnóstico, tratamiento quirúrgico y posibles complicaciones. Revisión. Revista de Medicina Veterinaria y de Zootecnia. 65(2): 179-89. <https://doi.org/10.15446/rfmvz.v65n2.75641>
- Ghubash R. 2006. Parasitic miticidal therapy. Clinical Techniques in Small Animal Practice. 21(3):135-44. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2006.05.006>
- Gómez-García M, Madrigal I, Puente H, Mencía-Ares Ó, Argüello H, Carvajal A, Fregeneda-Grandes JM. 2022. In vitro activity of essential oils against microbial isolates from otitis externa cases in dogs. Natural Product Research. 36(17):4552-6. <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.1993217>
- Gotthelf LN. 2004. Diagnosis and treatment of otitis media in dogs and cats. The Veterinary Clinic of North America. Small Animal Practice. 34(2):469-87. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2003.10.007>
- Hariharan H, Coles M, Poole D, Lund L, Page R. 2006. Update on antimicrobial susceptibilities of bacterial isolates from canine and feline otitis externa. Canadian Veterinary Journal - La Revue Veterinaire Canadienne. 47(3):253-5.
- Henatsch D, Nabuurs CH, van de Goor RM, Wolffs PF, Stokroos RJ. 2017. Treatment of recurrent eczematous external otitis with honey eardrops: A proof-of-concept study. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 157(4):696-9. <https://doi.org/10.1177/0194599817718782>
- Hirsch EB, Tam VH. 2010. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 10(4):441-51. <https://doi.org/10.1586/erp.10.49>

- Hurley MN, Cámara M, Smyth AR. 2012. Novel approaches to the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *The European Respiratory Journal*. 40(4):1014-23. <https://doi.org/10.1183/09031936.00042012>
- Imperi F, Massai F, Ramachandran Pillai C, Longo F, Zennaro E, Rampioni G, Visca P, Leoni L. 2013. New life for an old drug: the anthelmintic drug niclosamide inhibits *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing. *Antimicrobials Agents and Chemotherapy*. 57(2):996-1005. <https://doi.org/10.1128/AAC.01952-12>
- Jacobson L. 2002. Diagnosis and medical treatment of otitis externa in the dog and cat. *Journal South African Veterinary Association*. 73(4):162-70. <https://doi.org/10.4102/jsava.v73i4.581>
- Johansen HK, Gøtzsche PC. 2015. Vaccines for preventing infection with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(8):CD001399. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001399.pub4>
- Kalia VC. 2013. Quorum sensing inhibitors: An overview. *Biotechnology Advances*. 31(2):224-45. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2012.10.004>
- Kalia VC, Patel SKS, Kang YC, Lee JK. 2019. Quorum sensing inhibitors as antipathogens: biotechnological applications. *Biotechnology Advances*. 37(1):68-90. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.006>
- Karlapudi SK. 2017. Diagnosis and management of *Malassezia* otitis in dogs. *The Pharma Innovation Journal*. 6(9):36-8.
- Krahwinkel D. Canal auditivo externo. En: Slatter D. 2006. *Tratado de Cirugía en Pequeños Animales 3ª ed.* Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Editorial Inter-Médica. 122:2000-11.
- Layne A, de Miguel Garcia C. 2019. Clinical techniques in Veterinary Dermatology: Regional anesthesia of the canine ear. *Veterinary Dermatology*. 30(6):470-e138. <https://doi.org/10.1111/vde.12792>
- Léonard C, Taminiau B, Ngo J, Fantini O, Daube G, Fontaine J. 2021. Preventive use of a topical anti-inflammatory glucocorticoid in atopic dogs without clinical sign of otitis does not affect ear canal microbiota and mycobiota. *Veterinary Dermatology*. 32(4):355-e98. <https://doi.org/10.1111/vde.12977>
- Ly-Chatain MH. 2014. The factors affecting effectiveness of treatment in phages therapy. *Frontiers in Microbiology*. 5(51): 1-7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00051>
- Mandal MD, Mandal S. 2011. Honey: its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 1(2):154-60. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(11\)60016-6](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(11)60016-6)
- Maruhashi E, Braz BS, Nunes T, Pomba C, Belas A, Duarte-Correia JH, Lourenço AM. 2016. Efficacy of medical grade honey in the management of canine otitis externa - a pilot study. *Veterinary Dermatology*. 27(2):93-8e27. <https://doi.org/10.1111/vde.12291>
- May ER, Conklin KA, Bemis DA. 2016. Antibacterial effect of N-acetylcysteine on common canine otitis externa isolates. *Veterinary Dermatology*. 27(3):188-e47. <https://doi.org/10.1111/vde.12313>
- May ER, Ratliff BE, Bemis DA. 2019. Antibacterial effect of N-acetylcysteine in combination with antimicrobials on common canine otitis externa bacterial isolates. *Veterinary Dermatology*. 30(6):531-e161. <https://doi.org/10.1111/vde.12795>

- Mestorino N. 2006. Antibioticoterapia racional de enfermedades respiratorias en pequeños animales. Proceedings 6° Congreso Nacional de la Asociación de Veterinarios Especializados en Animales de Compañía de Argentina (AVEACA). Buenos Aires, Argentina, pp 76-87.
- Miller W, Griffin C, Campbell K. Capítulo 19: Enfermedades de los párpados, uñas, sacos anales y conductos auditivos. En: Muller & Kirk. 2014. Dermatología en pequeños animales, séptima edición. Buenos Aires, Editorial Inter-Médica, pp 2:830-1.
- Moraru R, Chermette R, Guillot J. 2019. Superficial mycoses in dogs and cats. En: Singh, K., Srivastava, N. (eds). Recent trends in human and animal mycology. Springer, Singapore, pp 27-45. https://doi.org/10.1007/978-981-13-9435-5_2
- Mueller RS, Bergvall K, Bensignor E, Bond R. 2012. A review of topical therapy for skin infections with bacteria and yeast. *Veterinary Dermatology*. 23(4):330-e62. <http://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01057.x>
- Muñoz-Cázares N, Castillo-Juárez I, García-Contreras R, Castro-Torres VA, Díaz-Guerrero M, Rodríguez-Zavala JS, Quezada H, González-Pedrajo B, Martínez-Vázquez MA. 2022. A brominated furanone inhibits *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing and type III secretion, attenuating its virulence in a murine cutaneous abscess model. *Biomedicines*. 10(8):1847. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081847>
- Neves RSCSM, Makino H, Cruz TPPS, Silveira MM, Sousa VRF, Dutra V, Lima MEKM, Belli CB. 2018. In vitro and in vivo efficacy of tea tree essential oil for bacterial and yeast ear infections in dogs. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*. 38(8):1597-607. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-5055>
- Ngo J, Taminiau B, Aboulaye Fall P, Daube G, Fontaine J. 2018. Ear canal microbiota - a comparison between healthy dogs and atopic dogs without clinical signs of otitis externa. *Veterinary Dermatology*. 29(5):425-e140. <https://doi.org/10.1111/vde.12674>
- Nunes Rodrigues TC, Vandenabeele SI. 2021. Pilot study of dogs with suppurative and non-suppurative *Malassezia* otitis: A case series. *BMC Veterinary Research*. 17(353). <https://doi.org/10.1186/s12917-021-03066-7>
- Núñez AH, Hidalgo FG, Morales PC, Silva VE, Thomson PE, Castro RA. 2022. Antifungal susceptibility of *Malassezia pachydermatis* isolated from the external auditive conduct from dogs, in central Chile. *Open Veterinary Journal*. 12(1):99-104. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2022.v12.i1.12>
- Nuttall T. 2019. Managing chronic and recurrent otitis externa in dogs. *Veterinary Practice Today*. [En línea]. Disponible en: http://vetpracticetoday.com/vpt-en/catalogs/vpt6-6_otis/pdf/complete.pdf. [Consultado: 4/4/2023]
- Nuttall T, Bensignor E. 2014. A pilot study to develop an objective clinical score for canine otitis externa. *Veterinary Dermatology*. 25(6):530-e92. <https://doi.org/10.1111/vde.12163>
- Nuttall T. 2016. Successful management of otitis externa. *In Practice*. 38(52):17-21. <https://doi.org/10.1136/inp.i1951>
- Oliveira LC, Leite CA, Brillhante RS, Carvalho CB. 2008. Comparative study of the microbial profile from bilateral canine otitis externa. *Canadian Veterinary Journal - La Revue Veterinaire Canadienne*. 49(8):785-8.
- Panarese R, Iatta R, Lia RP, Lebon W, Beugnet F, Otranto D. 2021. Efficacy of afoxolaner for the treatment of ear mite infestation under field conditions. *Veterinary Parasitology*. 300:109607. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109607>

- Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. 2019. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnology Advances*. 37(1):177-92. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013>
- Papich MG. 2021. Gabapentin. En: *Papich Handbook of Veterinary Drugs (Fifth Edition)* W.B. Saunders. pp.398-400. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-70957-6.00233-8>
- Paterson S, Matyskiewicz W. 2018. A study to evaluate the primary causes associated with *Pseudomonas* otitis in 60 dogs. *The Journal of Small Animal Practice*. 59(4):238-42. <https://doi.org/10.1111/jsap.12813>
- Paterson S. 2009. *Manual de enfermedades de la piel en perros y gatos*. 2ª Edición. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Editorial Inter-Médica, pp. 113-5.
- Paterson S. 2016. Topical ear treatment- options, indications and limitations of current therapy. *The Journal of Small Animal Practice*. 57(12):668-78. <https://doi.org/10.1111/jsap.12583>
- Paterson S. 2017. The role of biofilms in otitis. *Veterinary Practice*. [En línea]. Disponible en: <https://www.dermatoclinica.com.br/wp-content/uploads/2021/01/Biofilms-otitis.pdf> [Consultado: 15/6/23]
- Peano A, Johnson E, Chiavassa E, Tizzani P, Guillot J, Pasquetti M. 2020. Antifungal Resistance Regarding *Malassezia pachydermatis*: Where Are We Now?. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*. 6(2):93. <https://doi.org/10.3390/jof6020093>
- Peek NFAW, Nell MJ, Brand R, Jansen-Werkhoven T, van Hoogdalem EJ, Verrijck R, Vonk MJ, Wafelman AR, Valentijn ARPM, Frijns JHM, Hiemstra PS, Drijfhout JW, Nibering PH, Grote JJ. 2020. Otological drops containing a novel antibacterial synthetic peptide: Safety and efficacy in adults with chronic suppurative otitis media. *PLoS One*. 15(4):e0231573. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231573>
- Priebe GP, Goldberg JB. 2014. Vaccines for *Pseudomonas aeruginosa*: a long and winding road. *Expert Review of Vaccines*. 13:4:507-19 <https://doi.org/10.1586/14760584.2014.890053>
- Pulido A, Castañeda RS, Linares ML, Mercado MG. 2010. Diagnóstico clínico-microbiológico de otitis externa en caninos de Bogotá, – Colombia. *Revista MVZ Córdoba*. 15(3):2215-22. <https://doi.org/10.21897/rmvz.308>
- Raval YS, Mohamed A, Song J, Greenwood-Quaintance KE, Beyenal H, Patel R. 2020. Hydrogen peroxide-generating electrochemical scaffold activity against trispecies biofilms. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 64(4):e02332-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02332-19>
- Ramalingam B, Parandhaman T, Das SK. 2016. Antibacterial effects of biosynthesized silver nanoparticles on surface ultrastructure and nano-mechanical properties of gram-negative bacteria viz. *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *ACS Applied materials & interfaces*. 8(7):4963-76. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b00161>
- Ranneh Y, Akim AM, Hamid HA, Khazaai H, Fadel A, Zakaria ZA, Albujja M, Bakar MFA. 2021. Honey and its nutritional and anti-inflammatory value. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 21(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03170-5>
- Reeder CJ, Griffin CE, Polissar NL, Neradilek B, Armstrong RD. 2008. Comparative adrenocortical suppression in dogs with otitis externa following topical otic administration of four different glucocorticoid-containing medications. *Veterinary therapeutics: research in applied veterinary medicine*. 9(2):111–21.

- Rejas López J. 2008. Dermatitis por *Malassezia*. Revista Electrónica de Veterinaria REDVET: vol. IX, N° 5. [En línea]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/636/63611397010.pdf> [Consultado 13/3/2023]
- Reuter K, Steinbach A, Helms V. 2016. Interfering with bacterial quorum sensing. Perspectives in Medicinal Chemistry. 8:1-15. <https://doi.org/10.4137/PMC.S13209>
- Rodriguez-Vivas RI, Bolio-González ME, Rosado-Aguilar JA, Gitiérrez-Ruiz E, Torres-Acosta JF, Ortega-Pacheco A, Gutiérrez-Blanco E, Aguilar-Caballero AJ. 2020. Uso de isoxazolinas: alternativa para el control de pulgas, ácaros y garrapatas. Revista Bioagrocencias. [En línea]. Disponible en: <https://www.revista.ccba.uady.mx/ojs/index.php/BAC/article/viewFile/3086/1355> [Consultado: 17/3/2023]
- Romero M, Acuña L, Otero A. 2012. Patents on quorum quenching: interfering with bacterial communication as a strategy to fight infections. Recent Patents on Biotechnology. 6(1):2-12. <https://doi.org/10.2174/187220812799789208>
- Ruiz SE, Irrazabal MG, Belluzzo Bocco MP, Aguiló Y, Gaut M del C, Pusiol AL, Pereiro L, Giraud FJ, Rollán M del R. 2020. 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. Revista In Vet. [En línea]. Disponible en: <http://www.fvet.uba.ar/archivos/publicaciones/invet/vol22-2-2020/art-2-vol22-2-2020.pdf> [Consultado 24/3/2023]
- Sainz-Mejías M, Jurado-Martín I, McClean S. 2020. Understanding *Pseudomonas aeruginosa*-host interactions: the ongoing quest for an efficacious vaccine. Cells. 9(12):2617. <https://doi.org/10.3390/cells9122617>
- Sánchez Ch. R, Calle E. S, Falcón P. N, Pinto J. C. 2011. Aislamiento bacteriano en casos de otitis canina y su susceptibilidad antibiótica. Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú. [En línea]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1609-91172011000200013&lng=es
- Santoro D, Marsella R, Pucheu-Haston CM, Eisenschenk M, Nuttall T, Bizikova P. 2015. Review: Pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host-micro-organism interaction. Veterinary Dermatology. 26(2):84-e25. <https://doi.org/10.1111/vde.12197>
- Saridomichelakis MN, Farmaki R, Leontides LS, Koutinas AF. 2007. Aetiology of canine otitis externa: a retrospective study to 100 cases. Veterinary Dermatology. 18(5):341-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2007.00619.x>
- Sauvé F. 2019. Use of topical glucocorticoids in veterinary dermatology. The Canadian Veterinary Journal - La Revue Veterinaire Canadienne. 60(7), 785-8.
- Sim JXF, Khazandi M, Chan WY, Trott DJ, Deo P. 2019. Antimicrobial activity of thyme oil, oregano oil, thymol and carvacrol against sensitive and resistant microbial isolates from dogs with otitis externa. Veterinary Dermatology. 30(6):524-e159. <https://doi.org/10.1111/vde.12794>
- Smeak DD, Inpanbutr N. 2005. Lateral approach to subtotal bulla osteotomy in dogs: pertinent anatomy and procedural details. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian. 27(5):377-85.
- Song SY, Hyun JE, Kang JH, Hwang CY. 2020. In vitro antibacterial activity of the manuka essential oil from *Leptospermum scoparium* combined with Tris-EDTA against Gram-negative bacterial isolates from dogs with otitis externa. Veterinary Dermatology. 31(2):81-5. <https://doi.org/10.1111/vde.12807>
- Souza CP, Ramadinha RR, Scott FB, Pereira MJS. 2008. Factors associated with the prevalence of *Otodectes cynotis* in an ambulatory population of dogs. Pesquisa

- Veterinaria Brasileira. 28(8):375-8. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X200800800005>
- Stojkowska J, Djurdjevic Z, Jancic I, Bufan B, Milenkovic M, Jankovic R, Miskovic-Stankovic V, Obradovic B. 2018. Comparative in vivo evaluation of novel formulations based on alginate and silver nanoparticles for wound treatments. *Journal of Biomaterials Applications*. 32(9):1197-211. <https://doi.org/10.1177/0885328218759564>
- Sultana ST, Atci E, Babauta JT, Falghoush AM, Snekvik KR, Call DR, Beyenal H. 2015. Electrochemical scaffold generates localized, low concentration of hydrogen peroxide that inhibits bacterial pathogens and biofilms. *Scientific Reports*. 5:14908. <https://doi.org/10.1038/srep14908>
- Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y, Ouellette M, Outterson K, Patel J, Cavaleri M, Cox EM, Houchens CR, Grayson ML, Hansen P, Singh N, Theuretzbacher U, Magrini N, WHO Pathogens Priority List Working Group. 2018. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet. Infectious Diseases*. 18(3): 318-27. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
- Taenzler J, de Vos C, Roepke RKA, Frénais R, Heckroth AR. 2017. Efficacy of fluralaner against *Otodectes cynotis* infestations in dogs and cats. *Parasites & Vectors*. 10(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1954-y>
- Tompson AC, Mateus ALP, Brodbelt DC, Chandler CIR. 2021. Understanding Antibiotic Use in Companion Animals: A Literature Review Identifying Avenues for Future Efforts. *Frontiers in veterinary science*. 8:719547. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.719547>
- Toutain PL, Bousquet-Mélou A. 2004. Plasma terminal half-life. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 27(6):427-39. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00600.x>
- Toutain P, Lees P. 2004. Integration and modeling of pharmacokinetic and pharmacodynamic data to optimize dosage regimens in veterinary medicine. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 27(6), 467-477. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00613.x>
- Toutain PL, del Castillo JR, Bousquet-Mélou A. 2002. The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. *Research in Veterinary Science*. 73(2):105-14. [https://doi.org/10.1016/s0034-5288\(02\)0039-5](https://doi.org/10.1016/s0034-5288(02)0039-5)
- Vercelli C, Pasquetti M, Giovannetti G, Visionsi S, Re G, Giorgi M, Gambino G, Peano A. 2021. In vitro and in vivo evaluation of a new phytotherapeutic blend to treat acute externa otitis in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 44(6):910-8. <https://doi.org/10.1111/jvp.13000>
- Verde M, Navarro L, Villanueva-Saz S, Borobia M, Fernández A. 2021. Tratamiento de las otitis externas. *Clindervet. Revista Clínica de Dermatología Veterinaria. Ediciones Veterinarias España, Multiméica*. 23:22-34.
- Von Silva-Tarouca MSE, Wolf G, Muller RS. 2019. Determination of minimum inhibitory concentration for silver sulfadiazine and other topical antimicrobial agents against strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from canine otitis externa. *Veterinary Dermatology*. 30(2):145-e42. <https://doi.org/10.1111/vde.12718>

- Wang L, Hu C, Shao L. 2017. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *International Journal of Nanomedicine*. 12:1227-49. <https://doi.org/10.2147/IJN.S121956>
- Wildermuth BE, Griffin CE, Rosenkrantz WS, Boord MJ. 2007. Susceptibility of *Pseudomonas* isolates from the ears and skin of dogs to enrofloxacin, marbofloxacin, and ciprofloxacin. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 43(6):337-41. <https://doi.org/10.5326/0430337>
- Yoshida N, Naito F, Fukata T. 2002. Studies of certain factors affecting the microenvironment and microflora of the external ear of the dog in health and disease. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 64(12):1145-7. <https://doi.org/10.1292/jvms.64.1145>
- Yotti C. 2021. Otitis externa canina y felina. *Clindervet. Revista Clínica de Dermatología Veterinaria. Ediciones Veterinarias España, Multimédica*. 23: 2-15
- Zhao T, Liu Y. 2010. N-acetylcysteine inhibits biofilm produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiology*. 10:140. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-140>
- Zur G, Lifshitz B, Bdolah-Abram T. 2011. The association between the signalment, common causes of canine otitis externa and pathogens. *Journal of Small Animal Practice*. 52(5):254-8. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01058.x>