



RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN LA CLÍNICA DIARIA

ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN THE DAILY CLINIC

Ximena Diana Doxandabarat¹; Julia Maito²

¹MV Bioq Esp. Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²MV Esp. Laboratorio Bio Diagnóstico Veterinario, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

E-mail para correspondencia: xdoxandabarat@fvet.uba.ar

RESUMEN

La piodermia canina es una de las causas de consulta más frecuentes en la clínica diaria y una de las principales causas de prescripción de antibióticos en los animales de compañía. Su principal agente etiológico son los microorganismos pertenecientes al *Staphylococcus Intermedius Group (SIG)* cuyo representante más frecuente en piodermias caninas es el *Staphylococcus pseudintermedius*. Aunque otros aislamientos bacterianos incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Burkholderia spp.*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, además de estafilococos coagulasa negativos como *S.lugdunensis* y *S.schleiferi* subsp. *scheleiferi*.

La aparición de la resistencia a antibióticos está estrechamente ligada a su uso y la emergencia de cepas resistentes compromete el éxito de los tratamientos. Es fundamental tener una visión holística de la salud, comprendiendo que la salud animal, humana y ambiental se encuentran estrechamente relacionadas. Por un lado, es sabido que la resistencia antimicrobiana afecta a todos los individuos debido a que los mecanismos de resistencia pueden transmitirse horizontalmente entre bacterias y, por otro lado, existen reportes de patógenos multiresistentes de relevancia en medicina humana asociados con infecciones en animales de compañía, categorizando al *S.pseudintermedius* como agente zoonótico.

La elección correcta del antibiótico, la interpretación del antibiograma y el diagnóstico microbiológico son imprescindibles para asegurar el uso racional de los antimicrobianos que nos permitan controlar la resistencia a antibióticos.

Palabras clave: Antibióticos, *Staphylococcus pseudintermedius*, piodermia, resistencia antimicrobiana.

ABSTRACT

Canine pyoderma is one of the most frequent causes of consultation in the daily clinic and one of the main reasons for the prescription of antibiotics in companion animals. Its main etiological agent are the microorganisms belonging to the *Staphylococcus Intermedius Group (SIG)* whose most frequent representative in canine pyoderma is *Staphylococcus pseudintermedius*. Although other bacterial isolates include *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Burkholderia spp.*, *Escherichia coli*, and *Staphylococcus aureus*, in addition to coagulase negative staphylococci such as *S.lugdunensis* and *S.schleiferi* subsp. *scheleiferi*.

The emergence of resistance to antibiotics is closely linked to their use and the emergence of resistant strains compromises the success of treatments. It is essential to have a holistic vision of health, understanding that animal, human and environmental health are closely related. On one hand, it is known that antimicrobial resistance affects all individuals because resistance mechanisms can be transmitted horizontally between bacteria and, on the other hand, there are reports of multiresistant pathogens of relevance in human medicine associated with infections in companion animals, categorizing *S.pseudintermedius* as a zoonotic agent.

The correct choice of the antibiotic, the interpretation of the antibiogram and the microbiological diagnosis are essential to ensure the rational use of antimicrobials that will allow us to control antibiotic resistance.

Key words: Antibiotics, *Staphylococcus pseudintermedius*, pyoderma, antimicrobial resistance.

INTRODUCCIÓN

La piodermia canina es una de las causas de consulta más frecuentes en la clínica diaria y uno de los principales motivos de prescripción de antibióticos en los animales de compañía (1) (2). Su principal agente etiológico es el *Staphylococcus pseudintermedius* (anteriormente llamado *S.intermedius*), un coco Gram positivo, coagulasa positivo, que forma parte de la microbiota normal de la piel y mucosas de los caninos, siendo un comensal y patógeno oportunista (3). Hace algunos años se logró reclasificar al *S.intermedius* en 3 subgrupos fenotípicamente iguales: *S. intermedius*, *S. pseudintermedius*, *S. delphini*, conformando de este modo el *Staphylococcus Intermedius Group* (SIG) (4). Posteriormente, a este grupo de microorganismos se incluyeron 2 especies más: *S. cornubiensis* y *S. ursi* (5). Las pruebas bioquímicas no son suficientes para diferenciarlos de otras especies del grupo SIG y muchos métodos automatizados presentaban dificultades para poder realizar tal identificación ya que debieron actualizar su base de datos con esta información (3) (6). Hoy se sabe, gracias a la técnica de PCR, que el microorganismo más frecuentemente aislado en piodermias caninas es el *S.pseudintermedius* (4) (7), seguido por *S. schleiferi* (incluida la variante coagulasa negativa) y *S.aureus* (8).

El diagnóstico de laboratorio representa un desafío a la hora de identificar microorganismos del género *Staphylococcus* que sean positivos a la prueba de coagulasa (9), ya que la correcta diferenciación de los estafilococos incluidos en el grupo SIG de *S.aureus* es fundamental a la hora de realizar el antibiograma porque influye en la elección de los antimicrobianos para las pruebas de susceptibilidad a la oxacilina (metilino resistencia) (10) (11). Por lo tanto, los errores de diagnóstico del agente etiológico pueden inducir a fallas en el tratamiento aun cuando se trate de cocos Gram positivos.

En la naturaleza, los microorganismos productores de antibióticos son naturalmente resistentes a la sustancia producida. La selección natural hace que otros microorganismos que comparten su nicho ecológico y que inicialmente eran sensibles

adquieran la capacidad de crecer y desarrollarse en presencia de ese antibiótico como parte de su propia supervivencia, por lo que esta selección depende del medio ambiente y requiere que existan variaciones heredables. Es decir que el principal factor de desarrollo de resistencia es la presencia de antibióticos en el medio, lo que genera una presión de selección que favorece a aquellas bacterias que presentan cambios en genes propios, generalmente por mutaciones cromosómicas o por la adquisición de mecanismos de resistencia a través de elementos genéticos móviles como transposones y plásmidos por diseminación lateral desde bacterias de la misma especie o diferente (12) (13). De esto podemos concluir que la aparición de la resistencia a antibióticos está estrechamente ligada a su uso (12) y que cuanto mayor es la presión selectiva por el uso de antimicrobianos de amplio espectro, mayor es la selección de patógenos multirresistentes. La emergencia de cepas resistentes a los antibióticos compromete el éxito de los tratamientos (11).

Es importante comprender que la resistencia antimicrobiana es un fenómeno evolutivo natural y continuo de las bacterias y que la presencia de un antibiótico no crea la resistencia, sino que selecciona aquellos clones bacterianos que ya poseen los determinantes de resistencia. Muchas de las bacterias resistentes pueden ser parte de la microbiota habitual de animales y humanos, ya que la resistencia no necesariamente se asocia a un aumento de la virulencia (14).

A esta altura es fundamental tener una visión holística de la salud, comprendiendo que la salud animal, humana y ambiental se encuentran estrechamente relacionadas. Por un lado, la resistencia antimicrobiana afecta a todos los individuos debido a que los mecanismos de resistencia pueden transmitirse horizontalmente entre bacterias de la misma o de diferente especie, por lo que el contacto estrecho con un animal colonizado por bacterias resistentes puede influir en el microbioma de los humanos que conviven estrechamente con él y viceversa (15). Y, por otro lado, ya existen reportes de pató-

genos multirresistentes de relevancia en medicina humana asociados con infecciones en animales de compañía, como *Enterococcus faecium*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp* (2).

Además, los microorganismos resistentes también pueden diseminarse a través de alimentos, agua o el medio ambiente (12). En el año 2006 se reportó el primer caso de infección por *S. pseudintermedius* en humanos, motivo por el cual comenzó a incluirse este diagnóstico en los sistemas automatizados (16). El potencial zoonótico de este microorga-

nismo, tanto de cepas sensibles como resistentes a la meticilina, debe ser tenido en cuenta a la hora de diagnosticar piodermias ya que pueden colonizar la microbiota humana y/o causar infecciones invasivas y no invasivas en seres humanos (3) (17).

El objetivo de este artículo es acercar a los veterinarios que trabajan en la clínica médica un conocimiento más profundo de los mecanismos de resistencia bacteriana y brindar una guía que favorezca el uso racional de antibióticos en la dermatología diaria, ya sea que se cuenten o no con un cultivo y antibiograma.

ANTIBIÓTICOS

Dos grupos de trabajo (1) (18) propusieron un listado de antibióticos de uso sistémico de primera, segunda y tercera línea para el tratamiento de piodermias.

Los antibióticos de primera línea son aquellos recomendados para tratamientos empíricos y cuando el antibiograma los identifica como "sensible". Los de segunda línea solo deberían utilizarse cuando el resultado del antibiograma diera sensible, pero no para tratamientos empíricos y solo si no se pueden utilizar los antibióticos de primera línea porque presentan resistencia o por cuestiones propias del paciente como reacciones previas de hipersensibilidad. Y los de tercera línea no deberían utilizarse por ser antibióticos de uso reservado en medicina humana y veterinaria, por lo tanto, su uso solo se acepta cuando no hay opción de utilizar antibióticos de la primera o segunda línea y con un antibiograma que avale su susceptibilidad. En las tablas 1 y 2 se pueden ver la recopilación de antibióticos con las dosis recomendadas.

Tabla 1. Antibióticos de primera línea recomendados para piodermia en veterinaria.

Primera línea		
Betalactámicos	Cefalexina	22-30 mg/kg c/12 hs. PO (18)
	Cefadroxilo	
	Amoxicilina-clavulánico	12,5-25 mg/kg c/12 hs. PO (1) (18)
Lincosamidas	Clindamicina	11 mg/kg c/12-24 hs. PO (18)
	Lincomicina	22 mg/kg c/12 hs. PO (18)
Sulfonamidas potencia-das	Trimetoprima-sulfametoxazol	15-30 mg/kg c/12 h PO (1)
	Otometoprima-sulfadimetoxina	55 mg/kg 1° día - 27,5 mg/kg c/24 hs. PO (1)

Tabla 2. Antibióticos de segunda línea recomendados para piodermia en veterinaria.

Segunda línea		
Betalactámicos	Cefovecin	8 mg/kg c/14 días SC (1) (18)
	Cefpodoxima	5-10 mg/kg c/24 hs. PO (1) (18)
Tetraciclinas	Doxiciclina	5 mg/kg c/ 12 hs. o 10 mg/kg c/ 24 hs. PO (1)
	Minociclina	10 mg/kg c/12 hs. PO (1)
Aminoglucósidos	Gentamicina	9-14 mg/kg c/24 h SC IM IV (3,4)
	Tobramicina	9-14 mg/kg c/24 h SC IM IV (18)
	Amikacina	15-30 mg/kg c/24 h SC IM IV (1) (18)
Fluoroquinolonas	Enrofloxacin	5 a 20 mg/kg c/24 h PO (1) (18)
	Marbofloxacin	2,75-5,5 mg/kg c/24 hs. PO (1)
	Ciprofloxacina	25 mg/kg c/24 hs. PO (1)
	Orbifloxacin	7,5 mg/kg c/24 hs. PO (1)
	Pradofloxacin	3 mg/kg c/24 hs. PO (1) (18)
Rifamicinas	Rifampicina	5-10 mg/kg c/12 (24) hs. PO (1) (18)
Fenicoles	Cloranfenicol	40-50 mg/kg c/8 hs. PO (1) (18)
Azálidos	Azitromicina	10 mg/kg c/24 h PO (18)

Los antibióticos clasificados como tercera línea son: vancomicina, teicoplanina, piperacilina-tazobactam, ceftazidima y linezolid.

Se debe tener en cuenta que la piel es el órgano más extenso del cuerpo y comparativamente con otros recibe menor aporte de sangre, por lo tanto, en este tejido las concentraciones de antibióticos sistémicos suelen alcanzar concentraciones más bajas que en otros órganos. Por este motivo es que cuando se administran antibióticos por vía oral

o parenteral siempre debe indicarse la dosis máxima posible y por tiempo prolongado, siendo de 2 a 3 semanas para las piodermias superficiales considerando 7 días más de la curación aparente, y un mínimo de 4-6 semanas considerando 14 días más de la curación aparente para las piodermias profundas (18).

Si bien los antibióticos mencionados son para uso sistémico se recomienda utilizar siempre que sea posible una terapia tópica (1) con antibióticos

indicados para tal fin en el antibiograma, como mupirocina, ácido fusídico, fluoroquinolonas o aminoglucósidos, o con antisépticos utilizados de forma local como podrían ser la clorhexidina, el ácido acético o el peróxido de benzoilo. Esta recomendación también se sustenta en lo detallado en el párrafo anterior, ya que las terapias tópicas permiten utilizar altas concentraciones de antibióticos por tiempo prolongado en el sitio de la infección, pero sin el riesgo de los efectos adversos de una terapia antibiótica sistémica (8).

Los betalactámicos son el grupo más amplio de antibióticos incluyendo a las penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos y monobactams, y de los más seguros, ya que tienen un alto índice terapéutico además de que pueden utilizarse en cachorros, hembras gestantes y lactantes. Su acción bactericida se debe a la presencia de un anillo betalactámico en su estructura que se une a las proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs, *penicilin-binding proteins*) interfiriendo con la síntesis de la pared celular bacteriana, estructura fundamental para la supervivencia de las bacterias. Las lincosamidas, los macrólidos y azálidos, las tetraciclinas, los fenicoles y los aminoglucósidos producen la inhibición de la

síntesis proteica actuando a nivel del ribosoma bacteriano, mientras que las sulfonamidas potenciadas, las rifamicinas y las fluoroquinolonas interfieren con la síntesis de ácidos nucleicos en diferentes niveles.

Cuando se dispone de un cultivo y antibiograma, los antibióticos deben seleccionarse siguiendo el criterio establecido para los tratamientos empíricos. Es decir, si la bacteria resulta sensible a cefalexina y a ceftriaxona, debe indicarse cefalexina para el tratamiento por ser una cefalosporina de 1° generación. Algo similar sucedería cuando demuestra sensibilidad a amoxicilina-clavulánico y a enrofloxacin; lo correcto es elegir amoxicilina-clavulánico ya que las fluoroquinolonas no son antibióticos de primera elección. Se debe recordar que el antibiograma se realiza para conocer cuáles son los antibióticos que NO se pueden usar, y en el caso de aquellos cuya susceptibilidad *in vitro* sea confirmada es importante tener en cuenta cuáles son los antimicrobianos de primera elección para realizar una correcta indicación terapéutica. La susceptibilidad informada en el antibiograma no indica cuáles son las drogas de elección; esta decisión debe estar complementada con la información de las Tablas 1 y 2.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Estudios realizados mostraron que en el 99% de las cepas de *S. pseudintermedius* aisladas de caninos y felinos estaba presente el gen *blaZ*, responsable de la producción de enzimas hidrolizantes del anillo betalactámico (indispensable para el efecto del antibiótico) conocidas como betalactamasas (o penicilinasas para este caso en particular) que confieren resistencia a la penicilina G y a las aminopenicilinas como amoxicilina y ampicilina (3) (19). Estas enzimas son inhibibles por los inhibidores de las betalactamasas como el ácido clavulánico y el sulbactam, y no hidrolizan a las cefalosporinas de primera generación ni a las penicilinas penicilinasas resistentes como la meticilina, que no tiene uso clínico en animales de compañía. Es por esta razón que para los tratamientos empíricos de piodermia

entre los antibióticos de primera línea se encuentran la amoxicilina-ácido clavulánico y la cefalexina (1) (18).

El segundo mecanismo es la resistencia a meticilina mediada por el gen *mecA* que codifica para una proteína ligadora de penicilina alterada (PBP_{2a}). Al expresarse esta proteína cuyo sitio de unión a las penicilinas se encuentra alterado genéticamente, es imposible la unión de cualquier antibiótico con anillo betalactámico. Es por ello que es considerada una resistencia de amplio espectro (3). Para poder diagnosticar este tipo de resistencia desde el laboratorio, es fundamental la correcta identificación de la especie de *Staphylococcus spp.*, porque la meticilina resistencia (o dicho de otro modo, la sensibilidad a oxacilina) en *S.aureus* se determina en el an-

tibiograma mediante el uso de discos de cefoxitina, mientras que para los estafilococos del grupo SIG se utilizan discos de oxacilina (20).

Los elementos genéticos móviles transmisibles entre las bacterias que codifican mecanismos de resistencia poseen varios genes, por lo que su adquisición y expresión puede conferir resistencia a más de 1 grupo de antibióticos o que las mismas se asocien a resistencia cromosómica ya adquirida de esa bacteria. De acuerdo con la cantidad de grupos de antibióticos afectados, la resistencia antimicrobiana se denomina:

- Resistencia múltiple (cepas MDR, multi drug resistant) cuando la bacteria es resistente a más de 3 grupos químicos de antimicrobianos. Por ejemplo, betalactámicos, aminoglucósidos y macrólidos.
- Resistencia extrema (cepas XDR, extreme drug resistant) cuando la bacteria solo es sensible a dos grupos químicos de antibióticos.
- Panresistencia cuando la bacteria no es sensible a ningún grupo de antimicrobianos.

La resistencia, además, puede ser cruzada si un mismo mecanismo afecta a más de un grupo de antibióticos o a distintos representantes de un mismo grupo (por ejemplo, macrólidos y lincosamidas o aminopenicilinas entre sí) y disociada cuando dentro del mismo grupo algunos compuestos pueden mostrar sensibilidad y otros, resistencia. Este último es el caso de las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefoperazona, ceftiocef, etc.) en bacilos Gram negativos y los aminoglucósidos, por lo que en el antibiograma se deben ensayar cada uno de los antibióticos de forma individual aunque pertenezcan al mismo grupo.

Otras bacterias que fueron identificadas como agentes etiológicos de piodermia son *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Burkholderia spp.* y *Escherichia coli*, además de estafilococos coagulasa negativos como *S. lugdunensis* y *S. schleiferi* subsp. *scheiferi* (2).

Los bacilos Gram negativos fermentadores (enterobacterias) y no fermentadores (*P.aeruginosa*) comparten mecanismos de resistencia a los antibióticos betalactámicos muy difundidos entre las distintas especies y que suelen ser mediados por

elementos genéticos transmisibles como plásmidos o transposones. Las betalactamasas de estas bacterias representan un problema creciente en la salud humana y animal, comprometiendo no solo el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes resistentes sino también otros procedimientos médicos que requieren de los antibióticos para su éxito.

Las betalactamasas mencionadas se pueden clasificar de acuerdo con los grupos que hidrolizan en:

- Betalactamasas de espectro ampliado (BLEA): hidrolizan penicilinas y cefalosporinas de 1° generación. Son inhibidas por ácido clavulánico y sulbactam.
- Betalactamasas de espectro extendido (BLEE): hidrolizan penicilinas y cefalosporinas de 1°, 3° y 4° generación. Son inhibidas por ácido clavulánico y sulbactam.
- Cefalosporinasas (AmpC): hidrolizan principalmente cefalosporinas y algunas penicilinas. No son inhibidas por ácido clavulánico y sulbactam.
- Carbapenemasas: son enzimas de amplio espectro que hidrolizan carbapenemos y generalmente otros betalactámicos constituyendo un desafío terapéutico.

Desde el laboratorio es posible estimar la presencia de este tipo de betalactamasas mediante el uso estratégico de los discos de antibiogramas (21). La correcta interpretación puede brindar la información necesaria para el uso de los antibióticos correctos o, simplemente, el conocimiento del tipo de microorganismo (en cuanto a multirresistencia) que se está tratando.

Dentro de los fracasos terapéuticos se incluyen mecanismos de resistencia inespecíficos como la impermeabilidad a ciertas sustancias o el aumento de bombas de eflujo que determinan una disminución de la concentración del antibiótico dentro de la bacteria y por ende un aumento de la concentración inhibitoria mínima (CIM). Este tipo de mecanismos generalmente afecta a más de un grupo de antibióticos e incluso a algunos antisépticos, aunque esto último no suele ser clínicamente relevante ya que las concentraciones de antisépticos utilizadas para terapias tópicas superan ampliamente la CIM de las bacterias.

Si bien existen reportes internacionales de la resistencia antimicrobiana, es fundamental conocer la epidemiología local porque impacta directamente en la elección de los antibióticos para tratamiento. Tampoco es apropiado guiarse por las recomendaciones de uso de antibióticos que se realizan para medicina humana, ya que la presión de selección que existe en los hospitales determina mayores porcentajes de resistencia que por ahora no se correlacionan con los encontrados en veterinaria. Un ejemplo de esto último son las cefalosporinas de 3^o generación que en medicina humana pueden ser una primera línea de tratamiento, pero en medicina veterinaria no se deben utilizar como tratamiento empírico y su uso siempre debe estar avalado por un antibiograma.

En abril de este año, la Organización Mundial de la Salud emitió un comunicado para alertar sobre la escasez mundial de nuevos antibióticos y como ello favorece la aparición y propagación de farmacorresistencia (22).

CONCLUSIONES

La citología es útil para identificar el presunto agente causal: la observación de células inflamatorias junto con microorganismos clasificados como coco Gram positivo o bacilo Gram negativo, permite establecer un tratamiento empírico, y es útil también para hacer un seguimiento del tratamiento. El cultivo y antibiograma no siempre es necesario, aunque nunca está contraindicado. En este punto, es importante saber que el laboratorio que reciba la muestra pueda realizar el diagnóstico adecuado del agente causal (género y especie), ya que de ello depende la correcta interpretación del antibiograma y por ende la estimación de la meticilina resistencia en el caso de los estafilococos; o la presencia de las distintas betalactamasas en el caso de las enterobacterias.

Por último, es importante tomar las precauciones necesarias para limitar la posibilidad de transmisión de microorganismos con potencial zoonótico desde los pacientes infectados hacia sus tutores o el personal veterinario que lo trata. Por ello es recomendable el uso de guantes y elementos de desinfección adecuados.

Todas estas medidas, junto con el conocimiento del uso correcto (elección y dosificación) de los antimicrobianos nos permiten cumplir nuestro rol de agentes de salud retrasando el incremento de las resistencias antimicrobianas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hillier A, Lloyd D, Weese J, et al. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis. *Vet Dermatol.* 2014; 25(3):163-e43.
2. Loeffler A. What has changed in canine pyoderma? A narrative review. *Vet. J.* 2018; 6(235):73-82.
3. Giacoboni G. Staphylococcus pseudintermedius y el enfoque de Una Salud. *Analecta Vet. UNLP.* 2020; 40(2):052.
4. Alvarez L, Siuce M, Palomino F, et al. Detección molecular de Staphylococcus pseudintermedius en piodermas caninas. *Rev Inv Vet Perú.* 2020; 31(3):e18734.
5. Perreten V. Staphylococcus ursi sp. nov., a new member of the "Staphylococcus intermedius group" isolated from healthy black bears. *Int. J. System. Evol. Microbiology.* 2020;(10973936):1-9.
6. Decristophoris P, Fasolad A, Benaglia C, et al. Identification of Staphylococcus intermedius Group by MALDI-TOF MS. *Syst and App Microbiol.* 2011; 34: 45-51.
7. Bannoehr J, Guardabassi L. Staphylococcus pseudintermedius in the dog: taxonomy, diagnostics, ecology, epidemiology and pathogenicity. *Vet Dermatol.* 2012; 4: 253-66, e51-2.
8. Bryan J, Frank L, Rohrbach B, et al. Treatment outcome of dogs with meticillin-resistant and meticillin-susceptible Staphylococcus pseudintermedius pyoderma. *Vet Dermatol.* 2012;23(4):361-8.
9. Lee J, Murray A, Bendall R, et al. Improved detection of Staphylococcus intermedius group in a routine diagnostic laboratory. *J. Clinical Microbiol.* 2014; 53(3):961-3.
10. Guardabassi L, Damborg P, Stamm I, et al. Diagnostic microbiology in veterinary dermatology: present and future. *Vet Dermatol.* 2017; 28(1):146-e30.
11. Ríos A, Baquero M, Ortiz G, et al. Staphylococcus multirresistentes a los antibióticos y su importancia en medicina veterinaria. *Cl. Vet. Peq. Anim.* 2015; 35(3):149-161.
12. World Health Organization. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. [Online]. 2016. [consultado Septiembre 23 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf?sequence=1>.
13. Kadlec K, Schwarz S. Antimicrobial resistance of Staphylococcus pseudintermedius. *Vet Dermatol.* 2012; 23:276-e55.
14. McCarthy A, Harrison E, Stanczak-Mrozek K, et al. Genomic insights into the rapid emergence and evolution of MDR in Staphylococcus pseudintermedius. *J. Antimicrobial Chemot.* 2015; 70:997-1007.
15. Pomba C, Rantala M, Greko C, et al. Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *J. Antim. Chemot.* 2017; 72(4):957-968.
16. Hoovels L, Vankeerberghen A, Boel A, et al. First Case of Staphylococcus pseudintermedius Infection in a Human. *J. Clin. Microbiology.* 2006; 44(12).
17. Kelesidis T, Tsiodras S. Staphylococcus intermedius is not only a zoonotic pathogen, but may also cause skin abscesses in humans after exposure to saliva. *IJID.* 2010; 14:e838-841.
18. Beco L, Guaguère E, Méndez C, et al. Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections: antimicrobial choice, treatment regimens and compliance. *Vet Record.* 2013; 172:156-160.
19. Kadlec K, Schwarz S, Perreten V, et al. Molecular analysis of methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius of feline origin from different European countries and North America. *J. Antimicrobial Chemot.* 2010; 65: 1826-8.
20. Vigo G, Giacoboni G, Gagettib P, et al. Resistencia antimicrobiana y epidemiología molecular de aislamientos de Staphylococcus pseudintermedius de muestras clínicas de caninos. *Rev Arg Microbiol.* 2015; 47(3):206-211.
21. Famiglietti A, Quinteros M, Vázquez M, et al. Consenso sobre las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en Enterobacteriaceae. *Rev Arg Microbiol.* 2005; 37:57-66.
22. World Health Organization. [Online]. 2021 [Consultado septiembre 25 2021] Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/15-04-2021-global-shortage-of-innovative-antibiotics-fuels-emergence-and-spread-of-drug-resistance>.
23. Gillespie S. Antibiotic resistance protocols. 3rd ed.: Humana press; 2018.
24. Capello Martinez J, Igrejas G. Antibiotic drug resistance. Ed. Wiley;2020. 720 p.
25. Meneses M, Martin P, Manzuc P, et al. Staphylococcus sp, antimicrobial treatment and resistance in canine superficial bacterial pyoderma. *Rev. Vet.* 2018; 29(2):88-92.
26. Morris D, Loeffler A, Davis M, et al. Recommendations for approaches to meticillin-resistant staphylococcal infections of small animals: diagnosis, therapeutic considerations and preventative measures. *Vet. Dermatol.* 2018; 208:304-e69.