

Resistencia a la clindamicina inducida por eritromicina en cepas de *Staphylococcus aureus* de origen clínico

Clindamycin Resistance Induced by Erythromycin in Strains of Staphylococcus Aureus of Clinical Origin

**Castellano González Maribel J.^{1*},
Perozo Mena Armindo J.²,
Molero Cubillán Mariheddy de J.¹,
Montero Araujo Sinead del C.¹,
Primera Rodríguez Francisco J.**

¹Cátedra de Bacteriología General, Escuela de Bioanálisis,
Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.
*mjcastellanog@gmail.com

²Cátedra de Práctica Profesional de Bacteriología,
Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.

Resumen

Staphylococcus aureus es un importante patógeno involucrado en una serie de infecciones cuyo impacto se incrementa por sus múltiples factores de virulencia y su resistencia a los antimicrobianos. La resistencia a clindamicina inducida por eritromicina constituye un problema creciente en diversas partes del mundo. Este estudio fue de tipo retrospectivo y se analizó el comportamiento frente a los antimicrobianos de 4307 cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en un hospital de la ciudad de Maracaibo entre enero 2006 y diciembre de 2013. Se determinó la frecuencia de resistencia a clindamicina inducida por eritromicina, su asociación con la resistencia a oxacilina y el origen biológico de las muestras a partir de las cuales se aisló el microorganismo. La susceptibilidad a oxacilina se comprobó mediante el método de difusión con discos en agar y la resistencia inducida a clindamicina usando la prueba D-test. Se detectaron 60 cepas D-Test positivo (1,39%), de las cuales 38(63,33%) fueron sensibles a meticilina y 22 cepas fueron resistentes (36,67%). La resistencia total a clindamicina (constitutiva e inducida) representó el 31,43% (1354) del total de cepas evaluadas. La frecuencia de resistencia inducida a clindamicina en cepas de *Staphylococcus aureus* en la localidad es aún baja tanto en cepas sensibles como resistentes a meticilina.

Palabras clave: Clindamicina, resistencia inducible, eritromicina, *Staphylococcus aureus*.

Recibido: 10-02-15 / Aceptado: 02-05-15

Abstract

Staphylococcus aureus is an important pathogen involved in a series of infections whose impact is increased by its multiple factors of virulence and antimicrobial resistance. Erythromycin-induced clindamycin resistance is a growing problem in various parts of the world. This study was retrospective and analyzed the behavior in response to antimicrobials of 4307 strains of *Staphylococcus aureus* isolated in a hospital in the city of Maracaibo between January 2006 and December 2013. The frequency of erythromycin-induced clindamycin resistance, its association with resistance to oxacillin and the biological origin of the samples from which the microorganism was isolated were determined. Susceptibility to oxacillin was checked by diffusion method with disk agar and the induced clindamycin resistance was evaluated using the D-test. 60 D-Test positive strains were detected (1.39%), of which 38 (63.33%) were sensitive to methicillin and 22 strains were resistant (36.67%). The total resistance to clindamycin (constitutive and induced) represented 31.43% (1354) of the total number of strains tested. The frequency of induced resistance to clindamycin in *Staphylococcus aureus* strains in the locality is still low for both methicillin sensitive and resistant strains.

Keywords: Clindamycin, inducible resistance, erythromycin, *Staphylococcus aureus*.

Introducción

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) es un patógeno humano versátil que se adapta a los antimicrobianos, siendo capaz de generar múltiples mecanismos de resistencia (1,2). Entre estos, existen 3 mecanismos para los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B (MLSB): modificación del sitio de acción (codificado por el gen *erm*), bomba de eflujo (codificado por el gen *msrA*) e inactivación (codificado por los genes *mph* y *lnuA*) (3-5).

La mayor parte de las cepas de *S. aureus* que son resistentes a la eritromicina lo son también a las lincosamidas. Esto es codificado por el gen *erm* que induce la metilación de la subunidad 23S ribosomal lo que conlleva a la modificación del sitio de unión de estos antibióticos. Estas cepas se han dividido en dos clases fenotípicas mayores: a) Cepas con resistencia constitutiva, las cuales pueden crecer en presencia de altas concentraciones de antimicrobianos MLSB sin requerir inducción previa (MLSBc) y; b) Cepas con resistencia inducible, cuya resistencia a los antimicrobianos MLSB puede ser inducida por con-

centraciones sub-inhedoras (0,01 a 0,1 µg/mL) de eritromicina (MLSBi) (5).

La resistencia inducible para macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B no se detecta usando los test de susceptibilidad antimicrobiana estándar, lo que puede conducir a falla del tratamiento con clindamicina, como ha sido reportado desde el año 1968 por Mc Gehee y col (6), por lo que se ha desestimado su uso por parte del clínico. Por otra parte, si se considera como clindamicina resistente a toda cepa de *S. aureus* eritromicina resistente, se rechazaría la posibilidad de utilizar la clindamicina para el tratamiento de las infecciones por este microorganismo que suelen ser susceptibles a este antimicrobiano (7-10).

Para identificar *in vitro* las cepas de *S. aureus* que poseen una resistencia inducible a la clindamicina, existe un método de laboratorio conocido como test de difusión de doble disco (D-test) (11). Este método consiste en colocar en un cultivo de *S. aureus*, un disco de clindamicina y uno de eritromicina a una distancia de 15 mm. Aquellas cepas con resistencia inducible a clindamicina forman una letra D en la zona circular de inhibición

alrededor del disco de clindamicina hacia el lado que enfrenta al disco de eritromicina. El D-test es un método que ha demostrado una sensibilidad y especificidad cercana al 100% al ser comparado con el estudio de genotipificación, el cual constituye el estándar de oro para la identificación de las cepas que presentan resistencia inducible a clindamicina (11).

El aumento de la frecuencia de las infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina (SAMR) y los cambios en patrones de resistencia antimicrobiana ha renovado el interés en el uso de nuevos antibióticos (12, 13). La clindamicina surgió como una alternativa atractiva dado que es un tratamiento efectivo en infecciones músculo-esqueléticas, piel y tejidos blandos, neumonía por aspiración, sepsis intra-abdominal e infecciones ginecológicas como la Enfermedad Inflamatoria Pélvica. Además, su uso puede ser endovenoso y oral con una biodisponibilidad del 90%, más económico que otras alternativas antibióticas y podría ser beneficioso en inhibir la producción de ciertas toxinas y factores de virulencia de *S. aureus* (13).

Por lo tanto, la importancia radica en que la clindamicina podría constituir una alternativa antibiótica para SAMR tanto de la comunidad como del hospital considerando que la técnica del D-test, para detectar la resistencia inducible, es un examen sencillo de realizar, de bajo costo, con alta sensibilidad y especificidad, y que la información que entrega es importante para la decisión terapéutica que debe adoptar el clínico, esta técnica se debería implementar en todos los laboratorios de microbiología para su uso de rutina (14). Por lo anterior, los objetivos principales de esta investigación fueron: determinar la resistencia a clindamicina inducida por eritromicina en cepas clínicas de *S. aureus*, identificando sus fenotipos, asociando la re-

sistencia a oxacilina y el origen biológico de las muestras de las cuales se aislaron las cepas y determinar su tendencia a lo largo del periodo de estudio, para definir la situación actual de los mecanismos de resistencia y la frecuencia con la cual se presentan en la localidad.

Material y Método

Población de estudio.

Criterios de inclusión y exclusión

Se realizó un estudio retrospectivo de tipo descriptivo y longitudinal. Se revisaron los resultados de los diferentes cultivos realizados a niños y adultos, en un hospital universitario ubicado en el estado Zulia-Venezuela durante el período enero de 2006 a diciembre de 2013. Los cultivos múltiples correspondientes a un mismo paciente y positivos para *S. aureus*, fueron incluidos si correspondían a episodios diferentes o poseían distinto patrón de susceptibilidad a los antimicrobianos.

Tanto la población, representada por todas las cepas de estafilococos aisladas durante el período en estudio (8777 cepas), y la muestra (4307 cepas de *S. aureus*) fueron obtenidas de una base de datos, a través del programa Whonet™ versión 5,6.

El Comité de Ética del hospital, determinó que por las características de este trabajo no correspondía solicitar consentimiento informado.

Identificación microbiana y pruebas de susceptibilidad

Para la identificación bioquímica, se utilizó tanto métodos convencionales (15) como automatizados (VITEK 2, BioMérieux®). Para la detección de la susceptibilidad y resistencia a los antimicrobianos, se utilizó el método de difusión con discos descrito por

Bauer y Kirby (16), que permitió la detección de la resistencia inducible a clindamicina y la resistencia o sensibilidad a la oxacilina, según los lineamientos del Instituto para la Estandarización de Laboratorios Clínicos (CLSI, 2014) (11).

Determinación de la resistencia a clindamicina inducida por eritromicina

Se empleó la prueba D o prueba de difusión de doble disco (D-test), de acuerdo a las recomendaciones (CLSI) (11). Para ello, a partir de colonias de *S. aureus* creciendo en agar sangre humana, se realizó una suspensión en solución salina fisiológica (0,85%) comparable con el estándar 0,5 de McFarland. A partir de esta suspensión se sembró una placa de agar Müeller-Hinton (OXOID®), a la cual le fueron colocados los discos de eritromicina (15 µg) y otro de clindamicina (2 µg) separados por una distancia de 15 mm de borde a borde. Después de 18 horas de incubación a 35°C, la presencia de un halo en forma de letra D en la zona del disco de clindamicina, próxima al de eritromicina (efecto zona D), fue considerado un fenotipo de resistencia inducible a clindamicina. Se identificaron las diversas manifestaciones fenotípicas de la resistencia al antimicrobiano de acuerdo a los parámetros establecidos, indicados por Steward y col (17).

Determinación de la resistencia a oxacilina

Se empleó el método de difusión con discos en agar de acuerdo a las recomendaciones del CLSI (11). En una placa de agar Müeller-Hinton (OXOID®), previamente inoculada con la suspensión de *S. aureus* comparable con el estándar 0,5 de McFarland, se colocó un disco de cefoxitin (30 µg). Después de 24 horas de incubación a 35°C, la

presencia de un halo de inhibición ≤ 21 mm fue considerado indicativo de resistencia a oxacilina.

Control de calidad

Como es rutina en el hospital, para el control de calidad de los procedimientos realizados se empleó la cepa de *Staphylococcus aureus* ATCC 25922® (sensible a todos los antibióticos) y 43300® (resistente a meticilina), los resultados fueron interpretados de acuerdo a las consideraciones establecidas por CLSI (11).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se usó el programa SPSS versión 21, software de estadística descriptiva. Las asociaciones entre variables cualitativas se determinaron utilizando el método estadístico chi cuadrado (χ^2) con una significancia del 95% ($\alpha=0,05$).

Resultados

La resistencia a clindamicina (constitutiva e inducida) representa el 31,43% (1354 cepas). Al analizar la data, se observa que del total de cepas de *S. aureus* evaluadas (4307), 60 (1,39%) mostraron resistencia inducible a clindamicina. El análisis de los fenotipos de resistencia a eritromicina y clindamicina en las cepas analizadas permitió la detección de cinco patrones de susceptibilidad y/o resistencia, clasificados como: sensible a eritromicina y clindamicina (S-E/S-CC), resistente a eritromicina y clindamicina (R-E/R-CC), resistente a eritromicina y sensible a clindamicina, resistencia por mecanismo de eflujo (R-E/S-CCe), resistente a eritromicina y con resistencia inducible a clindamicina (R-E/R-CCi) y, finalmente, sensible a eritromicina y resistente a clindamicina (S-E/ R-CC) (Tabla 1).

Al determinar la relación entre la resistencia a oxacilina y los patrones de resistencia a eritromicina y clindamicina, se evidenció que del total de cepas evaluadas, 1626 (37,75%) resultaron sensibles a oxacilina y 2681 (62,25%) se mostraron resistentes. De las cepas D-test positivo, 22 (36,67%) demostraron conjuntamente resistencia a oxacilina (Tabla 2). El análisis estadístico mediante chi-cuadrado muestra que existe asociación entre la resistencia encontrada a oxacilina y los patrones de resistencia a eritromicina y clindamicina ($p = 0,01$).

La relación entre los fenotipos de susceptibilidad a eritromicina y clindamicina y el origen biológico de las muestras se presenta en la Tabla 3, evidenciándose en la mayo-

ría, el predominio del fenotipo S-E/S-CC, seguido del fenotipo R-E/R-CC. En tercer lugar, el fenotipo R-E/S-CCe se presentó en muestras provenientes de líquido pleural, cabeza, uretra, oído medio y externo, mano y médula ósea; mientras que el mecanismo inducible se evidenció en cepas aisladas de abscesos (12/501), secreciones (9/905), sangre (6/489) y faringe (6/31), principalmente. En un porcentaje bajo de cepas, se detectó el fenotipo S-E/R-CC, reafirmando que éste no es frecuente en *S. aureus*. Al aplicar el estadístico chi cuadrado se demostró que existe relación entre los fenotipos de susceptibilidad a eritromicina y clindamicina y el origen biológico de la muestra a partir de la cual se aisló el microorganismo ($p = 0,01$).

Tabla 1. Fenotipos de resistencia a eritromicina y clindamicina en cepas de *S. aureus* de origen clínico (n=4307).

Fenotipo	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		Total
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	
S-E/S-CC	218	9,85	284	12,83	299	13,51	312	14,10	119	5,38	113	5,11	375				375
R-E/R-CC	191	15,03	193	15,18	231	18,17	206	16,21	66	5,19	56	4,41	106				106
R-E/S-CCe	72	9,73	75	10,14	90	12,16	169	22,84	70	9,45	82	11,07	89				89
R-E/ R-CCi	6	10,00	11	18,33	9	15,00	14	23,34	5	8,33	6	10,00	5				5
S-E/ R-CC	1	4,34	3	13,03	2	8,69	3	13,03	2	8,69	3	13,03	8				8
Total	488	11,33	566	13,14	631	14,60	704	16,35	262	6,08	260	6,04	583				583

Tabla 2. Fenotipos de resistencia a eritromicina y clindamicina y su asociación con la resistencia a oxacilina (n=4307).

Fenotipos	Oxacilina				Total
	Sensible	%	Resistente	%	
S-E/S-CC	1252	56,57	961	43,43	2213
R-E/R-CC	69	5,43	1202	94,57	1271
R-E/S-CCe	253	34,19	487	65,81	740
R-E/R-CCi	38	63,33	22	36,67	60
S-E/R-CC	14	60,87	9	39,13	23
Total	1626	37,75	2681	62,25	4307

Tabla 3. Fenotipos de susceptibilidad a eritromicina y clindamicina y su relación con el origen biológico de las cepas muestras (n=4307).

Muestras	S-E/ S-CC	%	R-E/ R-CC	%	R-E/ S-CCE	%	R-E/ R-CCI	%	S-E/ R-CC	%	Total
Absceso	319	63,60	65	13,00	104	20,80	12	2,40	1	0,20	501
Articulación	8	57,10	0	0	5	35,70	1	7,20	0	0	14
Bronquial	19	36,50	22	42,30	7	13,50	4	7,70	0	0	52
Catéter	69	61,00	25	22,10	16	14,10	2	1,80	1	0,88	113
Catéter central	36	48,65	24	32,43	12	16,22	2	2,70	0	0	74
Lcr	17	39,53	13	30,23	11	25,58	2	4,65	0	0	43
Orina	36	55,40	18	27,70	10	15,40	1	1,50	0	0	65
Espujo	12	36,36	9	27,27	9	27,27	3	9,09	0	0	33
Faringe	18	58,06	5	16,13	2	6,45	6	19,35	0	0	31
Fistula	28	56,00	18	36,00	3	6,00	1	2,00	0	0	50
Herida	96	41,03	102	43,59	32	13,68	2	0,85	2	0,85	234
Herida quirúr.	108	48,65	91	40,99	22	9,91	0	0	1	0,45	222
Pierna	37	56,90	16	24,60	12	18,50	0	0	0	0	65
Ambiente	11	57,89	1	5,26	7	36,84	0	0	0	0	19
Nariz	159	66,53	26	10,88	51	22,34	2	0,84	1	0,42	239
Oído	30	50,00	3	5,00	26	43,33	1	1,67	0	0	60
Ojos	65	61,90	20	19,05	16	15,24	3	2,86	1	0,95	105
Pie	52	50,49	35	33,98	16	15,53	0	0	0	0	103
Quiste	6	42,87	3	21,42	5	35,71	0	0	0	0	14
Sangre	244	49,90	126	25,77	109	22,29	6	1,23	4	0,82	489
Secreciones	487	53,81	252	27,95	149	16,46	9	0,99	8	0,88	905
Traqueal	134	31,83	264	62,70	29	6,89	0	0	3	0,71	430
Ulcera cúbito	9	29,03	19	61,29	2	6,45	1	3,23	0	0	31
Ulcera	109	60,89	45	25,14	25	13,97	0	0	0	0	179
Vagina	11	40,74	7	25,93	9	33,33	0	0	0	0	27
Médula ósea	0	0	0	0	1	100,00	0	0	0	0	1
Líquid. pleural	8	34,78	6	26,09	9	39,13	0	0	0	0	23
Oído medio	2	33,33	2	33,33	2	33,33	0	0	0	0	6
Drenaje	0	0	2	100	0	0	0	0	0	0	2
Heces	0	0	6	66,66	3	33,33	0	0	0	0	9
Piel	3	30,00	4	40,00	3	30,00	0	0	0	0	10
Rectal	1	100,00	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Tabla 3. (Continuación)

Muestras	S-E/ S-CC	%	R-E/ R-CC	%	R-E/ S-CCE	%	R-E/ R-CCI	%	S-E/ R-CC	%	Total
Ombligo	8	66,67	2	16,67	2	16,67	0	0	0	0	12
Quemaduras	33	49,25	27	40,30	7	10,45	0	0	0	0	67
Tejido	2	25,00	6	75,00	0	0	0	0	0	0	8
Bilis	1	50,00	0	0	0	0	1	50,00	0	0	2
Ingle	1	100,00	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Axila	4	80,00	1	20,00	0	0	0	0	0	0	5
Biopsia	0	0	1	100	0	0	0	0	0	0	1
Mama	18	60	2	6,66	9	30	1	3,33	0	0	30
Conjuntiva	8	47,06	2	11,76	7	41,18	0	0	0	0	17
Cabeza	1	20,00	1	20,00	2	40,00	0	0	1	20,00	5
Cadera	2	66,67	0	0	1	33,33	0	0	0	0	3
Prótesis	1	100,00	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Oído externo	0	0	0	0	1	100,00	0	0	0	0	1
Uretra	0	0	0	0	2	100,00	0	0	0	0	2
Mano	0	0	0	0	2	100,00	0	0	0	0	2
Total	2213	51,38	1271	29,51	740	17,18	60	1,39	23	0,53	4307

Al analizar la tendencia de la frecuencia de aparición de cada uno de los fenotipos de susceptibilidad y/o resistencia a eritromicina y clindamicina, se observa que el fenotipo predominante todos los años estudiados fue el S-E/S-CC, con picos durante los años 2006, 2007, 2008 y 2009, seguido de un brusco descenso para los años 2011 y 2012; nuevamente se observa una tendencia al alza para 2013. Por su parte, el fenotipo R-E/R-CC presentó un patrón de evolución similar en el tiempo aunque con menor frecuencia. El fenotipo R-E/S-CCE mostró un patrón diferente tendiendo hacia la estabilidad aunque con un pico máximo para el año 2009. El fenotipo R-E/R-CCI se mostró con una baja frecuencia y con tendencia hacia la estabilidad y el fenotipo S-E/CC-R se presentó como el más raro y difícil de encontrar (Figura 1).

Discusión

La creciente prevalencia de infecciones por SARM, especialmente con la diseminación de cepas resistentes en la comunidad, plantea un reto a los médicos en cuanto a la utilización de agentes antibióticos alternativos. Aunque la clindamicina se ha considerado una opción aceptable para los pacientes con infecciones por SARM adquiridas en la comunidad, informes sobre las altas tasas de cepas resistentes a clindamicina limitan su uso (18).

Puesto que el mecanismo de resistencia inducible no es reconocido utilizando los métodos de susceptibilidad estándar, aunado a que su prevalencia varía según la ubicación geográfica, el D-test se convierte en una parte imprescindible de la prueba de susceptibili-

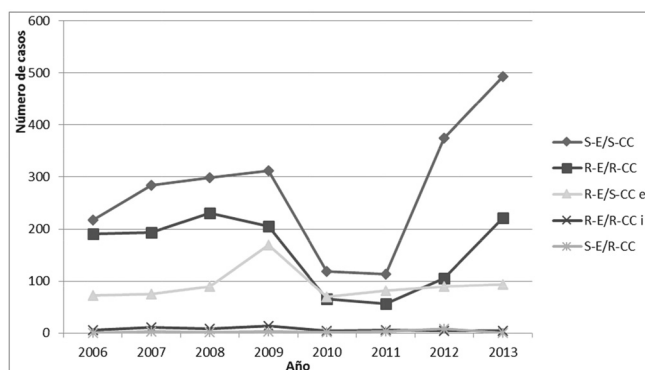


Figura 1. Tendencias en la evolución de los fenotipos de resistencia a eritromicina y clindamicina en cepas clínicas de *S. aureus* 2006-2013 (n=4307).

dad antimicrobiana rutinaria para todos los aislados clínicos de *S. aureus*, debido a que la no detección de esta resistencia puede conducir a que la terapia con clindamicina sea un fracaso clínico (19-23).

En este estudio, se encontró una baja tasa de resistencia inducible a clindamicina (1,39%); observándose además, una mayor frecuencia de esta resistencia en las cepas sensibles a oxacilina (63,33%); estas observaciones se contraponen a lo reportado por otros autores (24-32), según los cuales existe una alta prevalencia de cepas con resistencia inducible a clindamicina, particularmente en las cepas SAMR.

Como es habitual, las cepas SAMR presentan co-resistencia a otras familias de antibióticos (macrólidos, lincosamidas, tetraciclinas, fenicoles, aminoglicósidos e incluso, quinolonas) ya que en *S. aureus*, el SCCmec (staphylococcal cassette chromosome mec), al integrarse al cromosoma bacteriano puede transportar en forma variable genes de resistencia a otros antibióticos (33,343). Sin embargo, los resultados de Tamariz y col. (35), son semejantes a la presente investigación, al encontrar bajos porcentajes (4,8%) de cepas D-test positivo con predominio de las cepas sensibles a meticilina (3,3%) en comparación a las cepas meticilino resistentes (1,5%). Los

resultados aquí presentados se encuentran por debajo del rango reportado en estos estudios (35), mostrando que la resistencia MLSBi aún no representa un problema de mayor magnitud en la localidad.

Es importante considerar que el fenotipo de resistencia MLSBi, tiene la particularidad de aparecer de manera súbita y puede extenderse muy rápidamente, lo cual deja abierta la posibilidad que el fenómeno pueda incrementar sus niveles de manera repentina en la localidad, ello amerita la implementación de programas de vigilancia a fin de detectar oportunamente el problema (36).

La manifestación conjunta de resistencia inducida a clindamicina y resistencia a meticilina en *S. aureus*, constituye una preocupación actual en diversos lugares (34,35); en este caso, la frecuencia de resistencia inducible a clindamicina fue considerablemente mayor en cepas susceptibles a meticilina (63,33%), ya que sólo 22 cepas (36,67%) del total de cepas evaluadas en el estudio, resultaron SAMR y MLSBi a la vez. De ello se deriva que, tal como lo refiere Tamariz y col (35) la resistencia MLSBi, no representa, un problema significativo para el empleo de clindamicina como alternativa terapéutica en infecciones producidas por SAMR a nivel regional.

La resistencia MLSBi es conferida por la presencia de cualquiera de los genes *erm A, B* y *C*. Un transposón, el *Tn554*, porta el gen *ermA* y generalmente está ausente de las cepas SAMR de tipo comunitario, lo que probablemente pudiese explicar la baja prevalencia de MLSBi en este estudio; ya que según investigaciones previas en el área, en el hospital circulan cepas portadoras del *SCCmec* tipo IV considerado de origen comunitario (36). Se ha observado que la prevalencia de MLSBi entre aislamientos de SAMR en una población, disminuye con el tiempo y, probablemente representa una expansión de clones SAMR que carecen de los genes MLSBi (37,38).

En un estudio realizado por Tekin y col (38), el fenotipo de mayor prevalencia fue el de resistencia constitutiva a clindamicina (39,4%, n = 100), pero la prevalencia de resistencia inducible a clindamicina fue menor (3,9%, n = 10) tal cual ocurrió en este trabajo. Este estudio demostró que la resistencia constitutiva a clindamicina era el mecanismo más importante en las cepas aisladas en el hospital. De igual manera, la resistencia constitutiva es la causa más frecuente de resistencia a clindamicina en diversos estudios (23, 30, 40). Por otro lado, el 100% de los aislamientos resistentes a eritromicina, clindamicina sensibles exhibieron igual que aquí, un fenotipo de resistencia inducible a clindamicina (D-test positivo) (38).

Al comparar la frecuencia de aislamiento de las cepas con resistencia MLSBi en las cepas probadas y los reportes de la literatura se evidencia que, este mecanismo se presenta en igual porcentaje en los reportes de Tekin y col (38), quienes expresan 20% de cepas con resistencia inducible a clindamicina en muestras de pus proveniente de abscesos, líquido articular, líquido cefalorraquídeo, biopsia tisular, y esputo, respectivamente.

Los resultados obtenidos muestran 60 cepas con resistencia inducible a clindamicina de las cuales, 12 (20%) provenían de muestras de pus; 15% de secreciones; 10% de faringe e igual porcentaje de los hemocultivos.

Por su parte, Montoya y col. (1) indican un 35,70% de resistencia inducible a clindamicina en cepas provenientes de secreciones traqueales; 28,57% de secreciones bronquiales; 14,28% de muestras de piel y 7,14% para cada uno de los siguientes tipos de especímenes: catéter central, líquido cefalorraquídeo y sangre.

El aislamiento de las cepas de *S. aureus*, incluyendo aquellas con fenotipo inducible de resistencia a clindamicina, a partir de muestras biológicas diferentes confirma que los estafilococos forman parte de la biota normal del cuerpo humano y, aprovechando las condiciones críticas de los pacientes hospitalizados, ocasionan infecciones en estos sitios (36).

El predominio del patrón S-E/S-CC destaca que éste no representa un riesgo terapéutico en las infecciones por *S. aureus*; es decir, el tratamiento con eritromicina y/o clindamicina es recomendable para las cepas que expresan dicho fenotipo.

En un porcentaje bajo de cepas, se detectó el fenotipo S-E/R-CC, lo cual es congruente con los conocimientos existentes en relación a que este mecanismo de resistencia se presenta raramente y es debido a inactivación de la lincosamida por modificación química mediado por genes *lnuA* y no es frecuente en *S. aureus* sino en otras especies del género (4).

El análisis de la Figura 1 permite observar que los tres primeros fenotipos de resistencia muestran tendencia a continuar aumentando su frecuencia; mientras que los dos últimos, tienden a la estabilidad y a mantenerse en valores bajos de frecuencia. Cabe

destacar que la escasa frecuencia observada para todos los fenotipos estudiados en los años 2010 y 2011 obedecieron a problemas con la infraestructura del hospital que impidieron el funcionamiento del laboratorio de bacteriología durante ese período.

Debido al restringido rango de antibióticos disponible para el tratamiento de infecciones por SARM, la clindamicina debe considerarse como parte del régimen de tratamiento para el manejo de las infecciones graves de tejidos blandos. La resistencia inducible a clindamicina es un problema significativo en aislados de *S. aureus*, particularmente en las cepas SAMR. Aislamientos resistentes a eritromicina pero susceptibles a clindamicina no deben ser reportados a menos que se haya probado la resistencia inducible in vitro. Sin embargo, la prueba de difusión de doble disco (D-test) debe ser aplicada en los laboratorios clínicos rutinarios para discriminar entre resistencia inducible a clindamicina y susceptibilidad a clindamicina. El D-test puede utilizarse como un método simple, confiable y auxiliar para delinear la resistencia inducible y constitutiva a clindamicina en laboratorios clínicos rutinarios y ayuda a los médicos con el tratamiento de los pacientes sin fracaso terapéutico.

Referencias bibliográficas

- (1) Montoya I, Mira M, Álvarez I, Cofré J, Cohen J, Donoso G. et al. Resistencia inducible a clindamicina en *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. Rev Chil Pediatr 2009; 80 (1): 48-53.
- (2) Lowy F. Antimicrobial Resistance: The example of *Staphylococcus aureus*. J Clin Invest 2003; 111: 1265-1273.
- (3) Matsuoka M, Inoue M, Nakajima Y, Endo Y: New *erm* gene in *Staphylococcus aureus* clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 211-215.
- (4) Matsuoka M, Inoue M, Endo Y, Nakajima Y. Characteristic Expression of three genes, *msr(A)*, *mph(C)* and *erm(Y)*, that confer resistance to macrolide antibiotics on *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiology Letters 2003; 220: 287-293.
- (5) Borraz, C. Epidemiología de la resistencia a meticilina en cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en hospitales españoles. Trabajo de grado presentado para optar al título de Doctor en Microbiología Médica. Universidad de Barcelona, España. 2006.
- (6) Mc Gehee R, Barrett F, Finland F. Resistance of *Staphylococcus aureus* to lincomycin, clindamycin and erythromycin. Antimicrob Agents Chemother 1968;13:392-397
- (7) Farr B. Prevention and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Curr Opin Infect Dis 2004; 17: 317-322.
- (8) Pan E, Diep B, Carleton H, Charlebois E, Sensabaugh G, Haller B. et al. Increasing prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in California jails. Clin Infect Dis 2003; 37: 1384-1388.
- (9) Herold B, Immergluck L, Maranan L. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Children with no identified predisposing Risk. JAMA 1998; 279: 593-598.
- (10) Salgado C, Farr B, Calfee D. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A Meta-Analysis of Prevalence and Risk Factors. Clin Infect Dis 2003; 36: 131-139.
- (11) CLSI (Clinical Laboratory Standardization Institute). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-fourth Informational Supplement M100-S24. CLSI, editor. 34(1): 1-230. 2014. USA.
- (12) Levin T, Suh B, Axelrod P, Truant A, Fekete T. Potencial clindamycin resistance in clindamycin-susceptible, erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus*: report of a clinical failure. Antimicrob Agents Chemother 2005; 1222-1224.
- (13) Siberry G, Tekle T, Carroll K, Dick J: Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing

- inducible clindamycin resistance in vitro. Clin Infect Dis 2003; 37: 1257-1260.
- (14) Dubey D, Rath S, Sahu M, Rout S, Debata N, Padhy N. A report on infection dynamics of inducible clindamycin resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from a teaching hospital in India. Asian Pac J Trop Biomed 2013; 3(2): 148-153.
 - (15) Versalovic, J, Carroll K, Funke G, Jorgensen J, Landry M, Warnock D. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. American Society for Microbiology. Washington, DC. Clin Infect Dis 2011;(1):308-330.
 - (16) Bauer A, Kirby M, Sherris J, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Amer. J. Clin. Pathol. 1966; 45:493-496.
 - (17) Steward C, Raney P, Morrell A, Williams P, McDougal L, Jevitt L. et al. Testing for induction of clindamycin resistance in erythromycin-resistant isolates of *Staphylococcus aureus*. J. Clin. Microbiol. 2005; 43(4):1716-1721.
 - (18) Venkata Raghavendra Rao A., Kavitha A, Seetha K. Prevalence of inducible clindamycin resistance among clinical isolates of staphylococci NJBMS. 2014; 4(3):68-71.
 - (19) Shouval D, Samra Z, Shalit I, Livni G, Bilvasky E, Ofir O. et al. Inducible clindamycin resistance among methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infections in pediatric patients. Isr Med Assoc J. 2011; 13(10):605-608.
 - (20) Gupta V, Datta P, Rani H, Chander J. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus*: A study from North India. J Postgrad Med 2009; 55:176-179.
 - (21) O'Sullivan M, Cai Y, Kong F, Zeng X, Gilbert G: Influence of disk separation distance on accuracy of the disk approximation test for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus spp.* J Clin Microbiol 2006; 4072-4076.
 - (22) Frank A, Marcinak J, Mangat P, Tjhi J, Kelkar S, Schreckenberger P. et al. Clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. Pediatr Infect Dis J. 2002; 21: 530-534.
 - (23) Chavez-Bueno S, Bozdogan B, Katz K, Bowlware K, Cushion N, Cavuoti D. et al. Inducible clindamycin resistance and molecular epidemiologic trends of pediatric community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Dallas, Texas. Antimicrob Agents Chemother 2005; 2283-2288.
 - (24) Azap O, Arslan H, Timurkaynak F, Yapar G, Oruc E, Gagir U. Incidence of inducible clindamycin resistance in staphylococci: first results from Turkey. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 582-584.
 - (25) Gadepalli R, Dhawan B, Mohanty S, Kapil A, Das B, Chaudhry R. Inducible clindamycin resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. Indian J Med Res 2006; 123:571-573.
 - (26) Rahabar M, Hajia M. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus*: A cross sectional report. Pak J Biol Sci 2007; 10:189-192.
 - (27) Yilmaz G, Aydin K, Iskender S, Caylan R, Koksall I. Detection and prevalence of inducible clindamycin resistance in staphylococci. J Med Microbiol 2007; 56:342-345.
 - (28) Ciraj A, Vinod P, Sreejith G, Rajani K. Inducible clindamycin resistance among clinical isolates of staphylococci. Indian J Pathol Microbiol 2009; 52:49-51.
 - (29) Pal N, Sharma B, Sharma R, Vyas L. Detection of inducible clindamycin resistance among Staphylococcal isolates from different clinical specimens in western India. J Postgrad Med 2010; 56:182-185.
 - (30) Deotale V, Mendiratta D, Raut U, Narang P. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples. Indian J Med Microbiol 2010; 28:124-126.
 - (31) Shantala G, Shetty A, Rao R, Vasudeva K, Nagarathnamma T. Detection of inducible clindamycin resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* by the Disc Diffusion Induction Test. J Clin Diag Res [serial online] 2011 february [cited: 2012 jul 1]; 5:35-37.
 - (32) Prabhu K, Rao S, Rao V. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples. J Lab Physicians 2011; 3:25-27.

- (33) Tibavizco, D; Rodríguez, J. Cuervo; S. Cortez, J. Enfoque terapéutico de la bacteremia por *S. aureus*. Revista Biomédica. 2007; 27(2):294-307.
- (34) Dubey D, Rath S, Sahu M, Rout S, Debata N, Padhy R. A report on infection dynamics of inducible clindamycin resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from a teaching hospital in India Asian Pac J Trop Biomed 2013; 3(2): 48-153.
- (35) Tamariz J, Cruz J, Atencia A, Figueroa J, Horna G, Guerra H. Resistencia a clindamicina inducida por eritromicina en *Staphylococcus aureus* aislados de tres hospitales de Lima, Perú. Acta Med Per 2009; 26(1):12-16.
- (36) Castellano M, Cavazza M, Perozo A. Tipo de cassette cromosómico estafilocócico en cepas clínicas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina. Ksmera (en prensa).
- (37) Patel M, Waites K, Moser S, Cloud G, Hoesley C. Prevalence of inducible clindamycin resistance among community and hospital-associated *Staphylococcus aureus* isolates. J Clin Microbiol 2006; 44(7): 2481-2484.
- (38) Tekin A, Dal T, Deveci O, Tekin R, Atmaca S, Dayan S. Assessment of methicillin and clindamycin resistance patterns in *Staphylococcus aureus* isolated from a tertiary hospital in Turkey. Le Infezioni in Medicina 2013; 2: 111-116.
- (39) Jorgensen J, Crawford S, McElmeel M, Fiebelkorn K. Detection of inducible clindamycin resistance of staphylococci in conjunction with performance of automated broth susceptibility testing. J. Clin. Microbiol. 2004; 42:1800-1802.
- (40) Yasar K, Bilir Y, Pehlivanoglu F, Gursoy S, Sengoz G. Macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLSB) resistant phenotype in staphylococcal isolates. Haseki Týp Bülteni 2011; 49:102-104.