

Resistencia a clindamicina inducida por eritromicina en *Staphylococcus aureus* aislados de tres hospitales de Lima, Perú.

Erythromycin induction of clindamycin resistance in Staphylococcus aureus isolated from three hospitals in Lima, Peru

Jesús Humberto Tamariz Ortiz¹, John Cruz Quintanilla², Alex Atencia Porras², Jaime Figueroa Tataje², Gertrudis Horna Quintana³, Humberto Guerra Allison.⁴

RESUMEN

Introducción: *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.

Objetivos: determinar la frecuencia de resistencia a clindamicina inducida por eritromicina en *Staphylococcus aureus* aislados de 3 hospitales de Lima Metropolitana, la presencia de cepas SAMR MLSBi y su relación con el origen biológico de las cepas.

Material y método: entre mayo del 2005 y septiembre del 2006, se estudiaron 272 cepas de *Staphylococcus aureus* procedentes del Hospital Nacional Cayetano Heredia, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas e Instituto Nacional de Salud del Niño. Se determinó la resistencia a meticilina por el método *Oxacillin Agar Screen*, y la resistencia inducida a clindamicina usando el ensayo de inhibición por doble disco difusión en agar (D-Test). Se determinaron los fenotipos de MLSBi

Resultados: se detectaron 13 cepas D-Test positivo, de las cuales 9 (3,3%) fueron SAMS y 4 cepas fueron SAMR (1,5%). La resistencia total a clindamicina (constitutiva e inducida) representa el 48,2% del total de cepas evaluadas.

Conclusiones: la frecuencia de resistencia inducida a clindamicina en cepas de *Staphylococcus aureus* nuestro país es aún baja tanto en cepas sensibles como resistentes a meticilina.

Palabras clave: clindamicina, resistencia inducible, *Staphylococcus aureus*.

ABSTRACT

Background: *Staphylococcus aureus* is an important pathogen involved in many infections, and it has a greater impact because of its many virulence factors and antimicrobial resistance. Erythromycin-induced clindamycin resistance in *S. aureus* is an increasing problem in different parts of the world.

Objectives: To determine the frequency of Erythromycin-induced clindamycin resistance in *S. aureus* isolates from three hospitals in Lima, Peru. To determine the presence of MRSA-MLSBi among these strains and their relationship with the biological origin of the resistant strains.

Material and methods: 272 *Staphylococcus aureus* strains were isolated in Cayetano Heredia National Hospital, The National Institute for Cancer, and The Children National Health Institute between May 2005 and September 2006. Resistance to methicillin resistance was determined using the Oxacillin Agar Screen, and erythromycin-induced clindamycin resistance was assessed using the dual-disc agar diffusion methods (D-test). MLSBi phenotypes were also identified.

Results: We found 13 D-test positive *S. aureus* strains, 9 (3.3%) of them were MSSA and 4 were MRSA (1.5%). Total resistance to clindamycin (constitutive and inductive) was found in 48.2% of the total strains tested.

Conclusion: The frequency of Erythromycin-induced clindamycin resistance in *S. aureus* strains in our country is still low in both methicillin-susceptible and methicillin-resistant strains.

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

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus se encuentra involucrado en una diversidad de infecciones e intoxicaciones en el ser humano. Su estudio suscita gran interés dada la diversidad de factores de virulencia que posee, así como su elevada capacidad de generar resistencia a los antimicrobianos^{1,2}.

A inicios de la década de 1940, se manifestó su resistencia a penicilina, que en la actualidad ha obligado a abandonar su uso¹. En 1960 surgen las penicilinas resistentes a betalactamasas (meticilina, oxacilina). Sólo un año después, se reportan cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes (SARM)^{3,4}. La resistencia a meticilina es el resultado de la producción de una proteína de unión a penicilina adicional (PBP2a) codificada por el gen *mec A*. Ésta nueva PBP no tiene afinidad por los betalactámicos, lo que confiere a la bacteria resistencia al

grupo de penicilinas semisintéticas, además de todos los betalactámicos, incluyendo cefalosporinas de primera a cuarta generación, y los carbapenems; extendiéndose a otras familias antibióticas como las quinolonas y lincosamidas³. Esta resistencia se ha incrementado notablemente en diversas partes del mundo, constituyendo en la actualidad un serio problema⁵. En nuestro país ya en 1996, en un estudio multicéntrico en Lima, encontramos 63% de MRSA⁶, estudios posteriores muestran niveles que varían de 50% a 90%.^{7,8}

El problema de MRSA restringido inicialmente al ambiente hospitalario, ha extendido sus dominios con el surgimiento de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente de la comunidad (MRSAcom), cepas con mayor virulencia, involucradas en infecciones de elevada mortalidad, principalmente en piel y tejidos blandos, neumonías necrotizantes y septicemias, transformando a la bacteria en un superpatógeno que se viene difundiendo en el mundo⁹.

Un grupo importante de antimicrobianos empleados para el tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus aureus* es el denominado complejo MLSB que incluye macrólidos (eritromicina), lincosamidas (clindamicina)

1 Microbiólogo, Profesor Asociado, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú

2 Tecnólogo Médico, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú

3 Tecnóloga Médica, Docente de Tecnología Médica, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú

4 Médico Microbiólogo, Profesor Principal Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia Lima, Perú

y estreptograminas B (linezolid)^{10,11}. El mecanismo de acción de este complejo MLSB, consiste en la inhibición de la síntesis proteica mediante una metilasa ribosomal que se une al sitio P en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano^{12,13}.

La clindamicina es el antimicrobiano de elección para el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos causadas por estafilococos, en especial MRSA, debido a su buena absorción oral, excelente penetración, además de no requerir el ajuste de la dosis en insuficiencia renal. Es una opción terapéutica por vía oral en pacientes ambulatorios así como para la continuación de una terapia intravenosa. Así mismo, la clindamicina es el tratamiento alternativo en pacientes alérgicos a penicilina¹³.

La elevada capacidad del germen de generar resistencia a los antimicrobianos, se ve reflejada en la resistencia al grupo MLSB, la cual presenta dos variables, la resistencia constitutiva (MLSBc) y la inducible (MLSBi)¹⁴, ambas están relacionadas con la expresión de los genes *erm* (*erythromycin ribosome methylation*). La variable constitutiva presenta elevado nivel de resistencia a cualquier antimicrobiano del grupo MLSB, a diferencia de la resistencia inducida que presenta únicamente resistencia a los macrólidos de 14 átomos (eritromicina) y 15 átomos (azitromicina) y sensibilidad *in vitro* a macrólidos de 16 átomos, lincosamidas (clindamicina) y estreptograminas B. En las cepas MLSBi la expresión del gen *erm* es inducida por algunos compuestos, como la eritromicina, un potente inductor para la resistencia MLSBi, mientras que la clindamicina es un inductor débil que actúa lentamente^{12,15}.

Como consecuencia de las características indicadas en el párrafo anterior, las cepas con resistencia MLSBi aparentan susceptibilidad *in vitro* a clindamicina, pero al ser usado clínicamente, ocurre *in vivo* la inducción de la resistencia con el consiguiente fracaso terapéutico¹⁴. Ello se explica porque la clindamicina al ser un inductor débil, provoca que a largo plazo (durante el tratamiento), se induzca resistencia a sí misma. De otra parte, la característica de la eritromicina de ser un potente inductor de la resistencia nos permite utilizarla en pruebas de detección de cepas MLSBi¹⁴.

Entre los métodos de identificación de este tipo de resistencia, unos se basan en la expresión fenotípica, como es el caso del ensayo de inhibición por doble disco difusión en agar (D-Test); esta prueba identifica la resistencia inducible, pudiendo presagiar la mutación hacia una resistencia constitutiva *in-vivo*¹⁶⁻¹⁹. También se pueden detectar los genes implicados mediante pruebas moleculares como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Este tipo de resistencia no puede ser detectada usando los métodos convencionales de disco difusión, tampoco mediante métodos de dilución en caldo o en placa convencionales¹¹. The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recomienda la identificación de este tipo de resistencia mediante el método de doble disco difusión D-Test²⁰.

Los resultados de la prueba D-Test presentan seis manifestaciones fenotípicas diferentes: Fenotipo D (D test positivo clásico), fenotipo D+ (D Test positivo con microcolonias en la zona de inhibición), fenotipo N o negativo (halos bien definidos con resistencia a eritromicina y sensibilidad a clindamicina), fenotipo HD (zona en forma de D pero con colonias y forma borrosa, no definida), fenotipo R (resistencia a ambos antimicrobianos expresada por la ausencia de halo) y fenotipo S (sensible en ambos antimicrobianos)¹⁶.

En nuestro medio no existe ningún reporte sobre la resistencia MLSBi. En tal sentido desarrollamos el presente estudio cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de resistencia inducida a clindamicina en cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles y resistentes a meticilina, en tres hospitales de la ciudad de Lima.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio de tipo descriptivo observacional de corte transversal.

Se estudiaron 272 cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas entre mayo del 2005 y septiembre del 2006 del Hospital Nacional Cayetano Heredia, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas e Instituto Nacional de Salud del Niño. Para cada cepa se obtuvieron datos sobre su procedencia, sitio anatómico de aislamiento y diagnóstico clínico del paciente, uso previo de antimicrobianos, presencia de prótesis, entre otros. Las cepas fueron confirmadas mediante la prueba de coagulasa y DNAsa y almacenadas hasta su uso. Las cepas fueron analizadas en el laboratorio de enfermedades entéricas y nutricionales del Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt" de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Determinación de la resistencia a meticilina

Se empleó el método *oxacillin agar screen* propuesto por CLSI. En placas de *agar Mueller Hinton* suplementado con oxacilina (6 µg/mL) y NaCl (4%), se inocularon 10⁴ UFC. Las placas fueron incubadas entre 33-35°C durante 24 horas. La presencia de una o más colonias sobre el inóculo fue indicador de resistencia a meticilina.

Determinación de cepas MRSA com

La presencia de cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes adquiridos en la comunidad fue determinado mediante datos epidemiológicos obtenidos para cada cepa. Fueron considerados como MRSAcom las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, aislados de pacientes no hospitalizados o en las primeras 48 horas de internamiento, sin antecedentes de uso de prótesis, ni uso prolongado de antimicrobianos.

Determinación de la resistencia a clindamicina inducida por eritromicina

Se empleó el D-Test, de acuerdo a las recomendaciones del CLSI. En una placa de *agar Müller-Hinton* (OXOID), previamente inoculada con una suspensión (0,5 McFarland) de *Staphylococcus aureus*, se colocó un disco de

eritromicina (15 ig) y otro de clindamicina (2 ig) 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.¹⁵

Control de calidad

Para el control de calidad de los procedimientos realizados se empleó una cepa de *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, los resultados fueron interpretados de acuerdo a las consideraciones establecidas por CLSI.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante el paquete SPSS versión 15.0 se realizaron tablas de frecuencia y tablas de contingencia, analizándose la significancia de los datos mediante la prueba de chi cuadrado, se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En el estudio se procesaron 272 cepas de *Staphylococcus aureus*, 150 provenían del Hospital Nacional Cayetano Heredia (55,2%), 81 del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (29,8%) y 41 del Instituto Nacional de Salud del Niño (15%). Respecto a la procedencia de los pacientes, 191 cepas (70,2%) provenían de pacientes hospitalizados, 81 cepas fueron aisladas en pacientes provenientes de consultorios externos (29,8%). Estos datos se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de cepas de *Staphylococcus aureus* por hospitales y procedencia de los pacientes.

Hospital	Consultorio Externo	Pacientes Hospitalizados	Total
Hospital Nacional Cayetano Heredia	69 (25,4%)	81 (29,8%)	150 (55,2%)
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas	9 (3,3%)	72 (26,5%)	81 (29,8%)
Instituto Nacional de Salud del Niño	3 (1,1%)	38 (13,9%)	41 (15,0%)
Total	81 (29,8%)	191 (70,2%)	272 (100,0%)

Del total de cepas aisladas en el estudio 156 fueron identificadas como MRSA (57,4%) y 116 como MSSA (42,6%). De las 156 cepas MRSA, 9 (5,76%) fueron identificadas como MRSAcom, 125 (80,1%) fueron MRSAhos, y 22 cepas (14,1%) resultaron indeterminadas al no cumplir con los criterios establecidos. Con relación a la procedencia clínica de las cepas, la mayoría provenían de hemocultivos e infecciones de piel y tejidos blandos, con 89 y 84 cepas respectivamente, constituyendo entre las dos fuentes, el 63,6% del total de cepas del estudio.

Respecto a la presencia de resistencia a clindamicina inducida por metilicina (MLS_{Bi}), 13 cepas resultaron positivas al D-Test (4,8% del total de cepas evaluadas), de las cuales 9 cepas (3,3%) fueron SAMS y 4 cepas fueron SAMR (1,5%).

En la Tabla 2 se muestran los resultados del D-Test según procedencia del paciente, procedencia de la cepa y la susceptibilidad a metilicina. La mayoría de cepas D-Test positivas provenían de vías respiratorias altas (46,2%), seguidas de las aisladas a partir de bacteremias (23,1%), sin embargo el análisis estadístico no encuentra diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de resistencia MLS_{Bi} y la procedencia anatómica de las cepas ($p=0,121$). De otra parte, el 61,5% de cepas D-Test positivas provenían de pacientes de consultorio externo, frente a un 38,5% de cepas D-Test positivas aisladas de pacientes hospitalizados. El análisis estadístico encontró asociación entre los resultados del D-Test y la procedencia del paciente ($p=0,010$).

Tabla 2. Resultados del D Test por procedencia del paciente, procedencia de la cepa y susceptibilidad a metilicina

Parámetro de evaluación	D Test Negativo (n=259)	D Test Positivo (n=13)	Total (n=272)	p
Procedencia del paciente				
Consultorio externo	73 (28,2%)	8 (61,5%)	81 (29,8)	0,01
Paciente hospitalizado	186 (71,8%)	5 (38,5%)	191 (70,2%)	
Procedencia de la cepa				
Bacteremia	86 (33,2%)	3 (23,1%)	89 (32,7)	0,121
Piel y tejido blandos	82 (31,7%)	2 (15,4%)	84 (30,9%)	
Vías respiratorias bajas	44 (17,0%)	2 (15,4%)	46 (17%)	
Vías respiratorias altas	40 (15,4%)	6 (46,2%)	46 (17%)	
Infección del tracto urinario	4 (1,5%)	0	4 (1,5%)	
Osteomielitis	3 (1,2%)	0	3 (1,1%)	
Susceptibilidad a metilicina				
Meticilina sensible	106 (40,9%)	10 (76,9%)	116 (42,6%)	0,01
Meticilina resistente	153 (59,1%)	3 (23,1%)	156 (57,4%)	

Respecto a la resistencia MLS_{Bi} y la susceptibilidad a metilicina, los resultados muestran una mayor proporción de cepas D-Test positivas y sensibles a metilicina (76,9%), frente a sólo tres cepas (23,1%) D-test positivo y resistente a metilicina. De éstas 3 cepas MRSA, una fue adquirida en la comunidad, una fue de origen hospitalario y la restante fue indeterminada. Los resultados muestran una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de resistencia MLS_{Bi} y la susceptibilidad a metilicina ($p=0,010$). Respecto a la frecuencia de fenotipos de resistencia MLS_{Bi}, éstos se detallan en la Tabla 3.

Tabla 3. Frecuencia de fenotipos de resistencia MLSB en *Staphylococcus aureus*

Fenotipo	Sub-Total
Positivo	D 4 (1,5%)
	D+ 9 (3,3%)
	N 0 (0,0%)
Negativo	HD 3 (1,1%)
	R 115 (42,3%)
	S 141 (51,8%)
Total	272 (100%)

Se observa que las cepas positivas se agrupan en dos fenotipos (D+ y D), entre estas el fenotipo más frecuente fue el D+ con 9 cepas (3,3%). Se encontraron 259 cepas con fenotipo negativo, en este grupo, el fenotipo más frecuente fue el "S" con 141 cepas (51,8%) y el menos frecuente fue el fenotipo "N" con cero cepas. Se identificaron 115 (42,3%) de cepas con fenotipo R y 3 cepas HD (1,1%).

DISCUSIÓN

Staphylococcus aureus es un germen con una compleja patogenicidad, ello le permite causar infecciones en diversos órganos, con un elevado impacto epidemiológico. El problema se incrementa con la elevada capacidad del germen de generar resistencia a los antimicrobianos^{1,3-5}.

La clindamicina, constituye una alternativa terapéutica, sobre todo en infecciones de piel y tejidos blandos causadas por el patógeno, sin embargo, la aparición de las cepas con resistencia MLSBi originan un serio problema, que se está incrementando en los últimos años¹⁴.

En nuestro estudio los resultados muestran niveles aún bajos de resistencia MLSBi, los mismos que difieren en gran magnitud a los obtenidos en diversos estudios en otros lugares. Así, Chávez-Bueno et al. reportaron en el 2005 que la frecuencia de resistencia inducida a clindamicina por eritromicina (MLSBi) podía variar en un rango de 8% a 95%¹⁹. Nuestros resultados (4,8%) quedan por debajo del rango reportado en estos estudios, mostrando que la resistencia MLSBi aun no representa un problema de mayor magnitud en nuestro medio.

La manifestación conjunta de resistencia inducida a clindamicina y resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*, constituye una preocupación actual en diversos lugares; al respecto Siberry et al describieron en su estudio, que ambas se manifestaron simultáneamente en un 8,59% de las cepas evaluadas²¹; en nuestro caso la frecuencia de MLSBi fue considerablemente mayor en cepas susceptibles a meticilina, ya que sólo tres cepas (1,1% del total de cepas evaluadas en el estudio), resultaron MRSA y MLSBi a la vez. De ello se deriva que la resistencia MLSBi, no representa, en nuestro medio, un problema significativo para el empleo de clindamicina como alternativa terapéutica en infecciones producidas

por MRSA.

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

La procedencia de las cepas estudiadas es un parámetro importante que se debe tomar en cuenta, pues nos brinda valiosa información epidemiológica sobre la aparición de resistencia adquirida en los centros hospitalarios o fuera de ellos. Patel et al en un estudio realizado en Alabama en el año 2004, encontraron un 56% de resistencia MLSBi a nivel nosocomial²². Nuestros resultados muestran que la mayoría de cepas MLSBi provienen de consultorios externos, lo que es ratificado con los análisis estadísticos mostrando una dependencia de la presencia de MLSBi con relación al origen de los pacientes ($p=0,01$).

Respecto a los fenotipos determinados por el D-Test, en nuestro estudio los fenotipos D y D+ (relacionados con la resistencia MLSBi), representan el 1,5% y 3,3% respectivamente. Aunque en un porcentaje bajo, el fenotipo D+, presentó mayor frecuencia; los estudios moleculares indican que éstas cepas poseen el gen *ermC*, pudiendo estar o no presente el gen *ermA*; a diferencia de las cepas con fenotipo D, que poseen únicamente el gen *ermA*²³. Es importante resaltar que los fenotipos D y D+ únicamente se diferencian en su naturaleza genotípica y el aspecto fenotípico, mas no en la importancia clínica¹⁵.

Los fenotipos N, HD, R y S denotan ausencia de resistencia MLSBi. Los fenotipos HD y R, relacionados con la resistencia MLSB de tipo constitutiva, representan en nuestro estudio 1,1% y 42,3% respectivamente. Si sumamos ambos porcentajes, resulta 43,4% de resistencia constitutiva en el presente estudio, si a ello incrementamos el 4,8% de resistencia inducida encontrada en el estudio (fenotipos D y D+); resulta un total de 48,2% de resistencia (inducida y constitutiva) a clindamicina y antimicrobianos del grupo MLSB; valores de resistencia elevados que superan ampliamente el 10% de resistencia sugerido para emplear clindamicina como tratamiento empírico. De ello se desprende la necesidad de realizar pruebas de susceptibilidad antes de iniciar tratamiento con este grupo de antimicrobianos en infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*.

El fenotipo N denota resistencia sólo a los maacrólidos y streptogramina B (MSB) y susceptibilidad a clindamicina no fue detectada en el presente estudio.

El fenotipo de mayor prevalencia fue el S (51,8%), éste manifiesta susceptibilidad total al complejo MLSB. Sin embargo, es importante señalar, para confirmar la susceptibilidad al grupo que estas cepas deben ser sometidas a caracterización genotípica del transposon Tn554 responsable de la resistencia inducida al complejo MLSB²³.

Este estudio es el primero en nuestro país que reporta la resistencia a clindamicina inducida por eritromicina. Los resultados muestran niveles aun bajos de estas cepas, información que debe ser tomada en cuenta por las autoridades pertinentes a fin que se tomen las medidas apropiadas para mantener dichos niveles. Así mismo, se debe recalcar la necesidad de vigilancia clínica y epidemiológica que detecte un incremento significativo de este fenómeno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Archer GL. *Staphylococcus aureus*: a well-armed pathogen. Clin Infect Dis 1998;26:1179-1181.
2. Murray Patric. Manual of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology. 9th edition, Washington D.C. 2007
3. Chambers Henry. Methicillin-resistant staphylococci Clin Microbiol Rev. 1988, 1(2): 173-186.
4. Chambers Henry. Methicillin resistance in *Staphylococci*: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rev. 1997; 10(4): 781-791
5. Flynn N, Cohen S. The continuing saga of MRSA. J Infect Dis. 2008; 197:1217-1219.
6. Echevarria J, Ore L, Zerpa R, Campac C, Quispe V, Tamariz J, Prada A, Guerra H, Casas J. Prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus* strains, in hospitalized patients and susceptibility to teicoplanin in Lima Peru. 20th International Congress of Chemotherapy. Sidney Australia. Junio 1997. International Society of Chemotherapy.
7. Echevarria J, Iglesias D. Estafilococo meticilino resistente, un problema actual en la emergencia de resistencia entre los gram positivos, Rev Med Hered 2003; 14(4):195-203.
8. Mamani Edgardo, Luján Daniel, Pajuelo Giovanni. Perfil de sensibilidad y resistencia de *Staphylococcus aureus*. Experiencia en el Hospital Nacional Hipólito Unanue. An Fac Med Lima 2006; 67(2)
9. Saïd-Salim B, Mathema B, Kreiswirth BN. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging pathogen. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24:451-455.
10. 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; 27(1): 1800-1802.
11. Prieto Prieto J, Alou Cervera L. Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas. Medicine 8 (69) p. 3707-3714.
12. Fiebelkorn K, Crawford S, McElmeel M, Jorgensen J. Practical disk diffusion methods for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococci*. J. Clin. Microbiol. 2003;41(10): 4740-4744
13. Merino L, Cantos A, Torres M, Aznar J. Detección de resistencia inducible a clindamicina en aislados cutáneos de *Staphylococcus spp.* por métodos fenotípicos y genotípicos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2007; 25(2): 77-81
14. Schreckenberger P, Ilendo E, Ristow K. Incidence of constitutive and inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococci* in a community and a tertiary care hospital. J. Clin. Microbiol. 2004; 42(6): 2777-2779.
15. Steward C, Raney P, Morrell A et al. Testing for induction of clindamycin resistance in erythromycin-resistant isolates of *Staphylococcus aureus*. J. Clin. Microbiol. 2005; 43(4): 1716-1721.
16. Levin T, Suh B, Axelrod P, Truant A, Fekete T. Potential clindamycin resistance in clindamycin-susceptible, erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus*: Report of a clinical failure. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(3): 1222-1224.
17. Delialioglu N, Aslan G, Ozturk C, Baki V, Sen S, Emckadas G. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococci* Isolated from Clinical Samples. J. Infect. Dis. 2005; 58: 104-106.
18. Thakker-Varia S, Jenssen W, Moon-McDermott L, Weinstein M, Dubin D. Molecular epidemiology of macrolides-lincosamides-streptogramin B resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 1987; 1(5): 735-743.
19. Chavez-Bueno S, Bozdogan B, Katz K et al. Inducible clindamycin resistance and molecular epidemiologic trends of pediatric community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Dallas, Texas. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(6): 2283-2288.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth informational supplement, M100-S15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne (PA), USA. 2005
21. Siberry George, Dick James, Carroll Karen. Failure of clindamycin treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. Clin Infect Dis 2003;37:1257-1260
22. 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.
23. Lyon B, Skurray R. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus*: Gen Basis Microb Rev 1987; 51(1): 88-134.

CORRESPONDENCIA

Jesús Humberto Tamariz Ortiz

jtamariz@upch.edu.pe

Recibido: 01/08/08

Arbitrado: Sistema por pares

Aprobado: 01/02/09