

# Detección de resistencia inducible a clindamicina en aislados cutáneos de *Staphylococcus* spp. por métodos fenotípicos y genotípicos

Laura Merino-Díaz<sup>a</sup>, Ángel Cantos de la Casa<sup>a</sup>, María José Torres-Sánchez<sup>b</sup> y Javier Aznar-Martín<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Microbiología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. <sup>b</sup>Departamento de Microbiología. Universidad de Sevilla. España.

**INTRODUCCIÓN.** La resistencia de estafilococos a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del tipo B (antibióticos MLS<sub>B</sub>) puede ser debida a varios mecanismos de resistencia y entre ellos los dos más importantes son la expulsión activa (fenotipo MS<sub>B</sub>) y la modificación de la diana en el ribosoma (fenotipo MLS<sub>B</sub>). Este último mecanismo confiere resistencia cruzada a los 3 grupos de antimicrobianos (resistencia MLS<sub>B</sub>). La expresión fenotípica de la resistencia MLS<sub>B</sub> puede ser de carácter constitutivo (cMLS<sub>B</sub>) o inducible (iMLS<sub>B</sub>).

**MÉTODOS.** Se estudiaron 117 estafilococos resistentes a eritromicina procedentes de muestras cutáneas que fueron seleccionados a partir de 536 aislados clínicos de estafilococos. El estudio fenotípico se realizó mediante la técnica de difusión por doble disco. La presencia de los genes *ermA*, *ermC*, *ermB* y *msrA* implicados en la resistencia se estudiaron por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real.

**RESULTADOS.** El fenotipo MS<sub>B</sub> fue el más frecuente, encontrándose en el 11,2% de las cepas (7,2% *Staphylococcus aureus* y 23% ECN) y la tasa de resistencia inducible iMLS<sub>B</sub>, fue estadísticamente significativa más alta 7,4% (5,2% en *S. aureus* y 14% en ECN) que la tasa de resistencia constitutiva cMLS<sub>B</sub>, 3,2% (1,7% en *S. aureus* y 7,4% en ECN).

Todos los aislados con el fenotipo MS<sub>B</sub> presentaron el gen *msrA* y el gen *ermC* fue el más frecuentemente detectado en las cepas resistentes a clindamicina con fenotipo MLS<sub>B</sub> (constitutivo o inducible).

**CONCLUSIÓN.** La buena correlación entre los métodos fenotípicos (doble difusión con discos) y genotípicos permiten inferir el mecanismo de resistencia a eritromicina y clindamicina, seleccionar el tratamiento antimicrobiano más adecuado, así como apreciar las diferencias epidemiológicas en su distribución.

**Palabras clave:** *Staphylococcus* spp. Resistencia inducible. Clindamicina.

Detection of inducible resistance to clindamycin in cutaneous isolates of *Staphylococcus* spp. by phenotypic and genotypic methods

**INTRODUCTION.** Resistance to macrolides, lincosamides and type B streptogramins (MLS<sub>B</sub>) in *Staphylococcus* isolates can be due to several mechanisms. The most important are an active efflux mechanism (MS<sub>B</sub> phenotype) and ribosomal target modification (MLS<sub>B</sub> phenotype); this latter mechanism confers resistance to all three groups of antimicrobials (MLS<sub>B</sub> resistance). Expression of MLS<sub>B</sub> resistance can be constitutive (cMLS<sub>B</sub>) or inducible (iMLS<sub>B</sub>).

**METHODS.** A group of 117 erythromycin-resistant *Staphylococcus* spp. clinical isolates from cutaneous samples were selected from 536 recent clinical isolates of this microorganism. Resistance phenotypes were determined by the double disk diffusion test. Presence of the *ermA*, *ermC*, *ermB* and *msrA* genes was detected by real time PCR.

**RESULTS.** The MS<sub>B</sub> phenotype was the most common, comprising 11.2% (7.2% in *S. aureus* and 23% in CoNS) of the erythromycin-resistant strains. The rate of iMLS<sub>B</sub> resistance was significantly higher, 7.4% (5.2% in *S. aureus* and 14% in CoNS), than the rate of cMLS<sub>B</sub> resistance, 3.2% (1.7% in *S. aureus* and 7.4% in CoNS).

The *msrA* gene was present in all isolates with the MS<sub>B</sub> phenotype, and the *ermC* gene was the most common among clindamycin-resistant strains with the MLS<sub>B</sub> phenotype (constitutive or inducible).

**CONCLUSION.** The good correlation between the phenotypic (disk-diffusion) and genotypic (real time PCR) methods used allows prediction of the mechanisms of erythromycin and clindamycin resistance, provides insight into the epidemiological differences in their distribution, and is an aid to selecting the most appropriate antimicrobial therapy.

**Key words:** *Staphylococcus* spp. Inducible resistance. Clindamycin.

## Introducción

Los macrólidos, las lincosamidas y las estreptograminas de tipo B (antibióticos MLS<sub>B</sub>) son antibióticos químicamente distintos pero que muestran un mecanismo de ac-

Correspondencia: Dr. J. Aznar-Martín.  
Servicio de Microbiología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.  
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.  
Correo electrónico: javier.aznar.sspa@juntadeandalucia.es

Manuscrito recibido el 23-1-2006; aceptado el 4-7-2006.

ción similar, inhibiendo la síntesis proteica de las bacterias al unirse al sitio P en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano y se usan habitualmente en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas<sup>1,2</sup>.

La resistencia de los estafilococos a estos antibióticos, se debe principalmente a dos mecanismos: bombas de expulsión activa del antibiótico y modificación del sitio de unión del antibiótico por metilación<sup>1</sup>. En el caso de las bombas de expulsión, existen dos tipos (ABC y MSF) localizadas en la superficie citosólica de la membrana, el sistema de expulsión es específico para macrólidos de 14-15 átomos y estreptograminas tipo B. La clindamicina no es sustrato de la expulsión por estas bombas. Las cepas con este mecanismo presentarían bajos niveles de resistencia a eritromicina y estreptogramina del tipo B pero no a clindamicina. Este es el llamado fenotipo MS<sub>B</sub> y está codificado por el gen *msrA*<sup>2</sup>.

La modificación ribosómica, también llamada resistencia MLS<sub>B</sub>, se debe a la acción de una enzima metilasa codificada por una variedad de genes *erm*, siendo éste el mecanismo de resistencia más común y que además puede conducir a resistencia cruzada a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B<sup>1,2</sup>. La resistencia MLS<sub>B</sub> puede ser constitutiva, cMLS<sub>B</sub>, con alto nivel de resistencia cruzada a todos estos agentes, o inducible, iMLS<sub>B</sub>, con resistencia a los macrólidos de 14 y 15 átomos (p. ej., eritromicina) y sensibilidad *in vitro* a macrólidos de 16 átomos, lincosamidas y estreptograminas tipo B, pero *in vivo* el uso de clindamicina como tratamiento puede seleccionar mutantes con resistencia constitutiva<sup>1,3,4</sup>.

En la mayoría de los laboratorios de microbiología clínica la sensibilidad a los antibióticos está semiautomatizada basándose en métodos de microdilución en caldo que no permiten detectar la resistencia inducible a clindamicina<sup>5</sup>.

El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recomienda el método de difusión con doble disco para la detección de la resistencia inducible a clindamicina en *Staphylococcus* spp.<sup>6,7</sup>, debido a que la utilización de clindamicina en pacientes con infección por estafilococos con este tipo de resistencia podría conducir a un posible fracaso terapéutico<sup>4,8,9</sup> por la aparición de resistencia a clindamicina durante el tratamiento<sup>10</sup>.

La clindamicina es un antibiótico de elección para el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos por estafilococos debido a su buena absorción oral, excelente penetración y a que no necesita ajustarse 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 penicilina<sup>3,8,10</sup>.

Nuestro objetivo fue determinar la incidencia de la resistencia a macrólidos y lincosamidas en aislados clínicos de estafilococos procedentes de muestras cutáneas mediante métodos fenotípicos y genotípicos y correlacionar los niveles de resistencia antibiótica con los mecanismos de resistencia genéticos.

## Métodos

### Cepas

Se estudiaron 117 estafilococos resistentes a eritromicina [57 *Staphylococcus aureus* y 60 estafilococos coagulasa ne-

gativos (ECN)] procedentes de muestras cutáneas que fueron seleccionados a partir de 536 aislados clínicos de estafilococos (401 *S. aureus* y 135 ECN) aislados entre diciembre de 2003 y junio de 2004, en los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla. La caracterización fenotípica de los aislados se realizó mediante la tinción de Gram, la actividad de la catalasa y la prueba de la coagulasa, determinada esta última por una prueba de aglutinación con látex con el sistema Pastorex Staph Plus (Sanofi Diagnostic Pasteur, Marnes la Coquette, Francia). La identificación y pruebas de sensibilidad se hicieron con el sistema semiautomatizado Walk-Away Microscan® (Dade-Behring).

Se estudió un único aislado por paciente. Todos los aislados fueron congelados a -70 °C para los estudios genotípicos.

### Técnica de difusión por doble disco

La técnica fue realizada siguiendo las recomendaciones del CLSI<sup>6,7</sup>. Dicha técnica consiste en colocar un disco de eritromicina (15 µg) y otro de clindamicina (2 µg) separados por una distancia de 15 mm de borde a borde en una placa de agar Mueller-Hinton (Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, Md.) que ha sido previamente inoculada con una suspensión (0,5 McFarland) del microorganismo<sup>6,7</sup>. Después de 16-18 h de incubación a 35 °C, el achatamiento en la zona de inhibición de la clindamicina próxima al disco de eritromicina (efecto zona D) indica un fenotipo de resistencia inducible (C<sup>r-ind</sup>), la resistencia a eritromicina y a clindamicina indica un fenotipo de resistencia constitutivo (C<sup>r-const</sup>) y la sensibilidad a clindamicina fue definida por la ausencia de inducción de resistencia a clindamicina en la zona próxima al disco de eritromicina (C<sup>S</sup>). Se realizó una segunda lectura a las 24 h de incubación usando luz transmitida en todos los aislados que mostraron un fenotipo de resistencia inducible para distinguir los diferentes fenotipos de resistencia inducible descritos recientemente por Steward et al<sup>11</sup>.

### Determinación de la CIM

La concentración inhibitoria mínima (CIM) a eritromicina y clindamicina frente a los estafilococos en estudio y de la cepa control *S. aureus* ATCC 29213 se determinó por el método de microdilución en caldo de forma manual siguiendo las recomendaciones del CLSI<sup>6,7</sup>.

### Genotipado

La determinación de la presencia de los genes de resistencia a eritromicina se realizó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real con cebadores específicos para los genes *ermA*, *ermB*, *ermC* y *msrA* descritos por Martineau et al<sup>12</sup> (tabla 1), usando Faststart DNA MasterPlus SYBR Green I. Para lisis de las células y extraer el ADN, se resuspendieron 1 o 2 colonias aisladas en placas de Columbia Agar Sangre en 50 µl de agua destilada estéril, la suspensión se calentó durante 10 min a 95 °C y se centrifugó (14.000 g, 10 min, 4 °C) para eliminar los restos celulares. Una alícuota de 2 µl de este extracto se usó directamente para la realización de la PCR en un volumen final de 20 µl. Las condiciones de la reacción fueron: un primer ciclo de desnaturalización de 95 °C durante 10 min seguido de un protocolo de 30 ciclos de desnaturalización a 95 °C durante 5 s, hibridación a 60 °C durante 5 s y extensión a 72 °C durante 10 s, con monitorización de la fluorescencia.

TABLA 1. Cebadores utilizados para la detección de los genes responsables de la resistencia a eritromicina en las cepas de *Staphylococcus* spp.

Diana	Secuencia de los cebadores	Tamaño del fragmento amplificado (pb)
<i>ermA</i>	5'-TAT CTT ATC GTT GAG AAG GGA TT-3' 5'-CTA CAC TTG GCT TAG GAT GAA A-3'	138
<i>ermB</i>	5'-CTA TCT GAT TGT TGA AGA AGG ATT-3' 5'-GTT TAC TCT TGG TTT AGG ATG AAA-3'	141
<i>ermC</i>	5'-CTT GTT GAT CAC GAT AAT TTC C-3' 5'-ATC TTT TAG CAA ACC CGT ATT C-3'	189
<i>msrA</i>	5'-TCC AAT CAT TGC ACA AAA TC-3' 5'-AAT TCC CTC TAT TTG GTG GT-3'	162

cia al final de la fase de extensión con la polimerasa. A continuación se realizó la curva de fusión de los productos amplificados para determinar su  $T_m$ .

## Resultados

Se estudiaron 536 (100%) aislados clínicos de estafilococos, 401 (74,8%) cepas de *S. aureus* y 135 (25,2%) de ECN. Un total de 57 (14,2%) cepas de *S. aureus* fueron resistentes a eritromicina y 7 (1,7%) a clindamicina. Sesenta (44,4%) cepas de ECN fueron resistentes a eritromicina y 10 (7,4%) a clindamicina (tabla 2).

En la tabla 3 se detallan los resultados de las 57 cepas de *S. aureus* y 60 cepas de ECN resistentes a eritromicina estudiadas. El fenotipo  $MS_B$  fue el más frecuente en las cepas resistentes a meticilina de *S. aureus*, y el fenotipo  $MLS_B$  inducible en sensibles a meticilina (SASM). Se observaron dos tipos diferentes de fenotipos en las cepas de *S. aureus* con resistencia inducible a clindamicina. El fenotipo tipo 2, caracterizado por la presencia de pequeñas colonias dentro de la zona de inhibición, se observó en 19 cepas de *S. aureus*. Sólo se encontró en 2 cepas de SASM el fenotipo tipo 1, caracterizado por la ausencia de colonias dentro de la zona de inhibición.

El fenotipo  $MS_B$  fue el más común en las cepas de ECN, tanto en las cepas sensibles como en las resistentes a meticilina.

En el 99,2% de las 117 cepas estudiadas se detectó la presencia de algunos de los genes implicados en la resistencia a macrólidos. El gen *mrsA* se detectó en todos los aislados con fenotipo de bomba de expulsión ( $MS_B$ ). En el resto de las cepas, con fenotipo  $MLS_B$  (constitutivo o inducible), fue el gen *ermC* el más frecuentemente detectado tanto en las cepas de *S. aureus* como en las cepas de ECN.

La mayoría de los aislamientos de estafilococos poseían un solo mecanismo de resistencia, excepto en 5 cepas en las cuales se detectaron dos mecanismos codificados por los genes *msrA* y *ermC*.

En un aislado de *S. aureus* no se obtuvo producto de amplificación con ninguno de los genes estudiados.

La  $CIM_{90}$  a eritromicina frente a las cepas de *S. aureus* y ECN con fenotipo  $C^s$  fue de 64  $\mu\text{g/ml}$ , un nivel de resistencia menor en comparación con la  $CIM_{90}/4$  1.024  $\mu\text{g/ml}$ , indicativa de un alto nivel de resistencia, encontrada en las cepas de *S. aureus* y ECN con fenotipo  $C^{r-ind}$ . La  $CIM_{90}$  a clindamicina frente a los aislados de ECN y *S. aureus* con fenotipo de resistencia  $C^s$ , fue de 0,25 y 0,125  $\mu\text{g/ml}$ , res-

TABLA 2. Porcentaje de cepas de *Staphylococcus aureus* y ECN sensibles a eritromicina y clindamicina

	Nº cepas	Eritromicina N (%)	Clindamicina N (%)
<i>S. aureus</i>	401	344 (85,8)	394 (98,2)
SASM	298	271 (91,0)	297 (99,7)
SARM	103	73 (70,1)	97 (94,2)
ECN	135	75 (55,5)	125 (92,6)
ECNSM	45	35 (77,8)	43 (95,5)
ECNRM	90	40 (44,4)	82 (91,1)

N: número de cepas; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; ECNSM: estafilococo coagulasa negativo sensible a meticilina; ECNRM: estafilococo coagulasa negativo resistente a meticilina.

pectivamente. Son destacables los bajos valores de  $CIM_{90}$  a clindamicina encontrados en los aislados de ECN y *S. aureus* con el fenotipo  $C^{r-ind}$ , que en todos los casos fue inferior o igual a 0,5  $\mu\text{g/ml}$ .

Los aislados con fenotipo de resistencia  $C^{r-const}$ , mostraron un alto nivel de resistencia  $CIM_{90}$  de 1.024  $\mu\text{g/ml}$  tanto a eritromicina como a clindamicina.

## Discusión

La prevalencia de la resistencia a macrólidos y lincosamidas varía ampliamente entre distintos hospitales y áreas geográficas<sup>5,13,14</sup>. Los resultados obtenidos en nuestro estudio presentan diferencias con los resultados de otros autores<sup>15,16</sup>. Hamilton-Miller et al<sup>16</sup>, en Londres, estudiaron 540 cepas de estafilococos (210 *S. aureus* y 330 ECN) procedentes de distintas muestras clínicas y encontraron que el fenotipo más común fue el  $iMLS_B$ , mientras que el fenotipo  $MS_B$  solamente estuvo presente en el 1% de los *S. aureus* y en el 13% ECN de los aislados estudiados, a diferencia de los resultados obtenidos en nuestro estudio, en el que el fenotipo  $MS_B$  fue el más frecuente. Además, en nuestro estudio, el fenotipo  $iMLS_B$ , se encontró con mayor frecuencia que el fenotipo  $cMLS_B$  (tabla 3).

Recientemente, en Turquía, Delialioğlu et al<sup>15</sup> estudiaron 521 cepas de estafilococos (230 *S. aureus* y 291 ECN) procedentes de distintas muestras clínicas y encontraron que el 24,3% de los *S. aureus* y el 40,2% de los ECN estudiados presentaban el fenotipo  $cMLS_B$ , mientras que el 7,8% de los *S. aureus* y 14,7% de los ECN tenían un fenotipo  $iMLS_B$  y que ninguna de las cepas de *S. aureus* y un

TABLA 3. Distribución de fenotipos y genotipos de *Staphylococcus* spp. resistentes a eritromicina

Test inducción fenotipo*	Fenotipo de resistencia	N (%)	<i>msrA</i>	<i>ermA</i>	<i>ermB</i>	<i>ermC</i>	<i>ermC/msrA</i>	Desconocido
<b>C<sup>S</sup></b>	<b>MS<sub>B</sub></b>	<b>60 (11,2)</b>	<b>60</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
SASM		8	8	0	0	0	0	0
SARM		21	21	0	0	0	0	0
ECNSM		6	6	0	0	0	0	0
ECNRM		25	25	0	0	0	0	0
<b>C<sup>r-const</sup></b>	<b>cMLS<sub>B</sub></b>	<b>17 (3,2)</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
SASM		1	0	0	0	1	0	0
SARM		6	0	2	0	3	1	0
ECNSM		2	0	0	0	2	0	0
ECNRM		8	0	0	0	5	3	0
<b>C<sup>r-ind</sup></b>	<b>iMLS<sub>B</sub></b>	<b>40 (7,4)</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>36</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
Tipo 1								
SASM		2	0	2	0	0	0	0
SARM		0	0	0	0	0	0	0
ECNSM		0	0	0	0	0	0	0
ECNRM		0	0	0	0	0	0	0
Tipo 2								
SASM		16	0	0	0	15	0	1
SARM		3	0	0	0	3	0	0
ECNSM		2	0	0	0	2	0	0
ECNRM		17	0	0	0	16	1	0
<b><i>S. aureus</i></b>		<b>57 (14,2)</b>	<b>29</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>22</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>ECN</b>		<b>60 (44,4)</b>	<b>31</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>25</b>	<b>4</b>	<b>0</b>

\*Determinado por doble disco-difusión.

SASM: *S. aureus* sensible a meticilina; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; ECNSM: estafilococo coagulasa negativo sensible a meticilina; ECNRM: estafilococo coagulasa negativo resistente a meticilina; C<sup>S</sup>: clindamicina sensible; C<sup>r-const</sup>: clindamicina resistencia constitutiva; C<sup>r-ind</sup>: clindamicina resistencia inducible.

18,2% de las cepas de ECN mostraba el fenotipo MS<sub>B</sub>, siendo la frecuencia de los fenotipos totalmente opuesto al encontrado en nuestro estudio.

Jenssen et al<sup>17</sup> describieron en 1987 dos tipos distintos de fenotipos de resistencia inducible MLS<sub>B</sub> y encontraron el fenotipo tipo 1 en el 14,6% de *S. aureus* y en el 4% de los ECN resistentes a eritromicina estudiados, correlacionando este fenotipo con la presencia del gen *ermA*<sup>17,18</sup>. Nuestro estudio demostró una tasa baja de cepas con el fenotipo tipo 1. Ninguna de las 19 cepas de ECN y solamente 2 de las cepas de *S. aureus* con el fenotipo de resistencia iMLS<sub>B</sub> presentaban el fenotipo tipo 1, detectando el gen *ermA* en estas 2 cepas. Recientemente, Steward et al<sup>11</sup> denominaron al tipo 1 "fenotipo D", lo encontraron en el 21,6% de los *S. aureus* resistentes a eritromicina estudiados y todas estas cepas contenían el gen *ermA*.

Hemos encontrado que el 14,1% de los ECN y en el 4,7% de los *S. aureus* con fenotipo iMLS<sub>B</sub>, presentaban el fenotipo tipo 2 y la mayoría de estas cepas contenían el gen *ermC* coincidiendo con los resultados previamente descritos<sup>10,17</sup>. Desde el punto de vista clínico, no existen diferencias entre los fenotipos tipo 1 y tipo 2, ya que ambos deben ser considerados e informados como fenotipo de resistencia inducible MLS<sub>B</sub>; sin embargo, la detección de estos fenotipos puede ser útil en estudios epidemiológicos.

El gen más frecuentemente detectado en las cepas resistentes a clindamicina, tanto de *S. aureus* como en los ECN, fue el *ermC*, a diferencia de los resultados obtenidos en otros estudios<sup>14,19</sup>, como un estudio hecho por Lina et al<sup>19</sup> en Francia con 294 cepas de estafilococos resistentes a eritromicina, donde el gen *ermC* fue detectado sólo en un 25% de las cepas con fenotipo cMLS<sub>B</sub>.

Hemos detectado cepas que poseían los 2 genes *ermC* y *msrA*, siendo este hecho más frecuente en las cepas de estafilococo coagulasa negativo (6, 6%), y en un porcentaje superior a lo previamente descrito<sup>10,19</sup>.

Ninguno de nuestros aislados poseía el gen *ermB*. Este gen ha sido detectado en un pequeño porcentaje de cepas de estafilococos y además exclusivamente en aislados de procedencia animal<sup>16,19,20</sup>.

En una cepa con fenotipo iMLS<sub>B</sub> no se obtuvo producto de amplificación con ninguno de los genes estudiados. Esta cepa podría poseer un mecanismo distinto de resistencia a eritromicina, como una mutación en el ARN 23 S ya descrito in *Streptococcus pneumoniae*<sup>21</sup>.

Muchos autores sugieren que la clindamicina no debiera utilizarse en el tratamiento de las infecciones por estafilococos con resistencia inducible a clindamicina, ya que pueden aparecer mutantes con resistencia constitutiva que determinan el fracaso terapéutico<sup>4,8,9,15</sup>.

Actualmente, el CLSI recomienda usar la técnica de difusión por doble disco para detectar la resistencia inducible y sugiere que los aislamientos con este tipo de resistencia deberían ser informados como resistentes a clindamicina o bien con un comentario indicando la resistencia inducible de la cepa y la posibilidad de fracaso terapéutico que puede existir si se usa clindamicina en el tratamiento.

La buena correlación entre los métodos fenotípicos (difusión con discos) y genotípicos permiten inferir el mecanismo de resistencia a eritromicina y clindamicina, instaurar el tratamiento antimicrobiano más adecuado, así como apreciar las diferencias epidemiológicas en su distribución<sup>5,11,13,17</sup>.

## Bibliografía

1. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: Nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis*. 2002;34:482-92.
2. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:2823-30.
3. Jorgensen JH, Crawford SA, McElmeel ML, Fiebelkorn KR. Detection of inducible clindamycin resistance of staphylococci in conjunction with performance of automated broth susceptibility testing. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1800-2.
4. Panagea S, Perry JD, Gould FK. Should clindamycin be used as treatment of patients with infections caused by erythromycin-resistant staphylococci? *J Antimicrob Chemother*. 1999;44:577-82.
5. Fokas S, Fokas S, Tsironi M, Kalkani M, Dionysopoulou M. Prevalence of inducible clindamycin resistance in macrolide-resistant *Staphylococcus* spp. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:337-40.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement. M100-S16. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved standard, 9th ed. M2-A9. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006.
8. Drinkovic D, Fuller ER, Shore KP, Holland DJ, Ellis-Pegler R. Clindamycin treatment of *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48:315-6.
9. Levin TP, Suh B, Axelrod P, Truant AL, Fekete T. Potential clindamycin resistance in clindamycin-susceptible, erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus*: Report of a clinical failure. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1222-4.
10. Fiebelkorn KR, Crawford SA, McElmeel ML, Jorgensen JH. Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4740-4.
11. Steward CD, Raney PM, Morrell AK, Williams PP, McDougal LK, Jevitt L, et al. Testing for induction of clindamycin resistance in erythromycin-resistant isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1716-21.
12. Martineau F, Picard FJ, Lansac N, Ménard C, Roy PH, Ouellette M, et al. Correlation between the resistance genotype determined by multiple PCR assays and the antibiotic susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:231-8.
13. Schmitz FJ, Petridou J, Milatovic D, Verhoef J, Fluit A, Schwarz S. *In vitro* activity of new ketolides against macrolide-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus* isolates with defined resistance gene status. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49:573-84.
14. Schreckenberger PC, 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;42:2777-9.
15. Delialioglu N, Aslan G, Ozturk C, Baki V, Sen S, Emekdas G. Inducible clindamycin resistance in staphylococci isolated from clinical samples. *Jpn J Infect Dis*. 2005;58:104-6.
16. Hamilton-Miller JMT, Shah S. Patterns of phenotypic resistance to the macrolide-lincosamide-ketolide-streptogramin group of antibiotics in staphylococci. *J Antimicrob Chemother*. 2000;46:941-9.
17. Jenssen WD, Thakker-Varia S, Dubin DT, Weinstein MP. Prevalence of macrolides-lincosamides-streptogramin B resistance and *erm* gene classes among clinical strains of staphylococci and streptococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;31:883-8.
18. Murphy E. Nucleotide sequence of *ermA*, a macrolide-lincosamide-streptogramin B determinants in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*. 1985;162:633-40.
19. Lina G, Quaglia A, Reverdy M, Leclercq R, Vandenesch F, Etienne J. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins among staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1062-6.
20. Eady EAJ, Ross I, Tipper JL, Walters CE, Cove JH, Noble WC. Distribution of genes encoding erythromycin ribosomal methylases and an erythromycin efflux pump in epidemiologically distinct groups of staphylococci. *J Antimicrob Chemother*. 1993;31:211-7.
21. Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum PC, Depardieu F, Courvalin P, Petitpas J, et al. Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:3395-401.