

## D-test: una prueba sencilla pero necesaria en los laboratorios de Microbiología.

Alina Choy Marrero<sup>1</sup>  
Mayda Guerra Martínez<sup>1</sup>  
Yaumara Aguilera Calzadilla<sup>2</sup>  
Yasel Díaz Sánchez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hospital Provincial Ginecobstétrico Docente Mariana Grajales , Villa Clara, Cuba. E-mail: alinachm@infomed.sld.cu , maydaguerra45@gmail.com

<sup>2</sup> Hospital Militar Comandante Manuel Fajardo , Villa Clara, Cuba. E-mail: yaumaraac@infomed.sld.cu

<sup>3</sup> Hospital Provincial Oncológico Celestino Hernández Robau , Villa Clara, Cuba. E-mail: yaselds@infomed.sld.cu

**Resumen: Introducción:** *Staphylococcus aureus*, como responsable de las infecciones de la piel y partes blandas constituye un problema de salud, cuya incidencia ha aumentado considerablemente, agravado por su capacidad de desarrollar mecanismos de resistencia; como sucede con la resistencia a las lincosamidas. **Métodos:** se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con 200 cepas de *Staphylococcus aureus* aislados de muestras de piel y partes blandas de pacientes atendidos en los diferentes hospitales de Villa Clara, con el **objetivo** de determinar la frecuencia de la resistencia inducida a clindamicina, en el período de enero a diciembre del 2021. A cada muestra se le realizó D- test según las pautas del *Clinical Laboratory Standard Institute*. **Resultados:** del total de cepas estudiadas 145 (72,5%) presentaron un fenotipo D-test negativo y 55 (27,5%) una resistencia inducida a la clindamicina (fenotipo D-test positivo). La procedencia de las cepas con resistencia inducida fue: de consulta externa 44 (80%) y de hospitalizados 11 (20%). Además, estos aislamientos mostraron diferentes patrones: patrón D: 13 (23,6%) y patrón D+: 42 (76,4%). En cambio, aquellos que no presentaron resistencia inducida exhibieron varios fenotipos: fenotipo S: 61 (42.1%), fenotipo N: 76 (52,4%), fenotipo R: 6 (4,1%) y fenotipo X: 2 (1,4%). **Conclusiones:** la resistencia a lincosamidas en *Staphylococcus aureus* es baja, siendo mayor en las muestras de consulta externa y con una mayor frecuencia del patrón D+. En los aislamientos que no se detecta resistencia inducida, predominó el fenotipo N por lo que demuestra que la clindamicina es un antimicrobiano que puede ser utilizado como una alternativa de tratamiento en cepas resistentes a la oxacilina.

**Palabras claves:** *Staphylococcus aureus*, *D-test*, *clindamicina*, *resistencia inducida a clindamicina*.

### INTRODUCCIÓN

*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), es la principal especie patógena de su género y constituye un problema de salud a nivel mundial que se ha incrementado considerablemente en los últimos años, motivo por el cual la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) lo ha catalogado como uno de los seis microorganismos de mayor importancia en la práctica médica, es causa frecuente de infecciones en la

comunidad y de un número importante de infecciones relacionadas con los cuidados médicos (1,2). En las últimas décadas, ha ocurrido un incremento de las infecciones localizadas en piel y tejidos blandos en pacientes en las que no se reconocen factores de riesgos, principalmente en niños y adolescentes (3). Este microorganismo ha demostrado un gran poder de adaptación a los agentes antimicrobianos y adquiere paso a paso resistencia a los antibióticos disponibles entre ellos, los  $\beta$ -lactámicos, que constituyen con mayor frecuencia el tratamiento de elección para las infecciones que ocasiona. El surgimiento de cepas de *Staphylococcus aureus* multiresistentes es una respuesta secuencial a la presión selectiva impuesta por la excesiva terapia antimicrobiana (4).

Las cepas definidas como *Staphylococcus aureus* meticillin resistentes (SAMR, siglas en español) fueron en su origen nosocomiales (MRSA-AH) que afectaban a: personas hospitalizadas, enfermas o trabajadores de la salud. Sin embargo, desde finales de los años 90, ha existido una emergencia de estas cepas en la comunidad (MRSA-AC) que incluso se presenta en individuos previamente sanos sin relación directa o indirecta con instituciones de Salud Pública, representando un problema muy serio debido a que muestran una resistencia absoluta frente a penicilinas semisintéticas (oxacillina y meticillin), cefalosporina de primera a cuarta generación, así como a carbapenémicos. La resistencia al meticillin en este patógeno está mediada por la presencia de la PBP (*Penicillin Binding Protein*) 2a, codificada por el gen *mecA*. Esta PBP presenta baja afinidad por los  $\beta$ -lactámicos, dicho gen se encuentra en un elemento genético móvil llamado *cassette* cromosómico estafilocócico (SCCmec) cuya diseminación de la resistencia se produce de manera horizontal por la transmisión del gen *mecA* (5).

La resistencia conferida por este gen se extiende a otras familias de antibióticos como las fluorquinolonas, sulfonamidas, aminoglucósidos entre otros, lo que limita grandemente el arsenal terapéutico para enfrentar sus infecciones. Los cambios en los patrones de susceptibilidad a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos han llevado al uso de otros grupos de antibióticos como los macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), las lincosamidas (lincomicina, clindamicina) y las estreptograminas de tipo B, conocidos como antibióticos del grupo MLS<sub>B</sub>, que actúan inhibiendo la síntesis proteica mediante una metilasa ribosomal que se une al sitio P en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. Las lincosaminas (clindamicina) se presentan como una alternativa de tratamiento para las infecciones causadas por SAMR debido a: su buena absorción oral, excelente penetración a los tejidos, no requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, es una opción terapéutica por la vía oral en pacientes ambulatorios y en la continuidad de la terapia intravenosa, además, es el tratamiento alternativo en pacientes alérgicos a la penicilina (6,7).

No obstante, el uso indiscriminado de los antibióticos del grupo MLS<sub>B</sub> ha llevado al aumento en el número de cepas de *Staphylococcus aureus* con resistencia a la eritromicina y la clindamicina, con variables de resistencia constitutiva (cMLS<sub>B</sub>) que presentan elevado nivel de resistencia a cualquier antimicrobiano de este grupo e inducible (iMLS<sub>B</sub>), con resistencia a la eritromicina y la azitromicina, pero con sensibilidad *in vitro* a la clindamicina y las estreptograminas B, ambos están relacionados con la expresión de los genes *erm* (*erythromycin ribosome methylation*) (8).

Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana mediante los métodos fenotípicos tradicionales pueden no detectar el fenotipo de resistencia inducible a los antibióticos del grupo MLS<sub>B</sub> (iMLS<sub>B</sub>) en *Staphylococcus spp.* Este fenotipo puede limitar la efectividad de la clindamicina *in vivo*, lo que aumenta la probabilidad de fracasos terapéuticos, por lo que el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI; del inglés, *Clinical Laboratory Standard Institute*), en sus estándares de desempeño para pruebas de susceptibilidad antimicrobiana recomienda, realizar la prueba de difusión de doble disco (D-test) para evidenciar la resistencia de tipo inducible a la clindamicina, este método ha demostrado una sensibilidad y

especificidad cercanas al 100% al ser comparados con el estudio de genotipificación, lo cual constituye el *gold standard* para la identificación de esta resistencia (9). El D-test, es una técnica muy sencilla de realizar, de bajo costo y la información que entrega es importante para la decisión terapéutica, de tal forma que la clindamicina se puede utilizar con eficacia y prudencia cuando está indicado para las infecciones por *Staphylococcus spp.*

En el contexto actual, existe un aumento cada vez mayor de la incidencia de las infecciones de piel y partes blandas por cepas SARM que ha traído consigo, un incremento potencial en el uso empírico de clindamicina, por lo que el presente estudio tiene como objetivo: determinar la frecuencia de la resistencia inducida a clindamicina por la eritromicina en cepas de *Staphylococcus aureus* aislados en muestras de piel y partes blandas de pacientes procedentes de cuatro Hospitales de Villa Clara, en el período de enero a diciembre del 2021.

## MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo transversal, donde la población estuvo constituida por 200 cepas de *Staphylococcus aureus* aislados de muestras de secreciones de piel y partes blandas (heridas, abscesos, forúnculos), proveniente de pacientes atendidos en cuatro hospitales de Villa Clara (Hospital Universitario Provincial Celestino Hernández Robau, Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Hospital Provincial Pediátrico Universitario José Luis Miranda y Hospital Provincial Ginecobstétrico Docente Mariana Grajales) tanto internados en los diferentes servicios como provenientes de consulta externa, en el periodo comprendido de enero a diciembre del año 2021. Se incluyeron todos los cultivos identificados como *Staphylococcus aureus* y se excluyeron aquellos que provenían de otras muestras como: hemocultivos, secreciones traquebronquiales, líquidos biológicos.

A los 200 aislados identificados previamente como *Staphylococcus aureus* mediante técnicas bioquímicas estándar y métodos convencionales (morfología de las colonias, tinción de Gram, actividad de la catalasa y prueba de la coagulasa en tubo); se les realizó el método de difusión de doble disco estandarizado, según las pautas del CLSI. En una placa de agar Müller- Hinton previamente inoculada con una suspensión (0,5 escala de Mc Farland) de *S. aureus*, se colocó un disco de eritromicina (15 µg) y otro de clindamicina (2 µg) separados por una distancia de 15 mm de borde a borde. Después de 18-24 h de incubación a 35±2°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), se consideró como fenotipo de resistencia inducible a clindamicina (RIC). En los documentos M100 del CLSI se menciona dos fenotipos de resistencia a clindamicina mediante la prueba de D-test: resistencia inducida y resistencia constitutiva (o no inducible) (9).

En los aislados con RIC, se pudo constatar dos fenotipos de inducción: el patrón D (que es el fenotipo clásico, donde se observó el aplanamiento del borde del halo de clindamicina, pero este borde era nítido sin micro colonias) y el patrón D+, que se observó el mismo halo anterior, pero en el lado aplanado se presentaron pequeñas colonias (9).

En el caso de no existir inducción de la resistencia, se pudo observar cuatro fenotipos distintos no inducibles (fenotipo N, HD, R, S y L). En el fenotipo N (negativo), en la placa de cultivo se observó un halo de resistencia para la eritromicina y un halo de susceptibilidad para la clindamicina sin aplanamiento del halo, este fenotipo se asocia al gen *msrA*. En el fenotipo HD (nebuloso) se observa crecimiento alrededor de los dos discos, pero también se observa un halo de sensibilidad borroso (cubierto por las

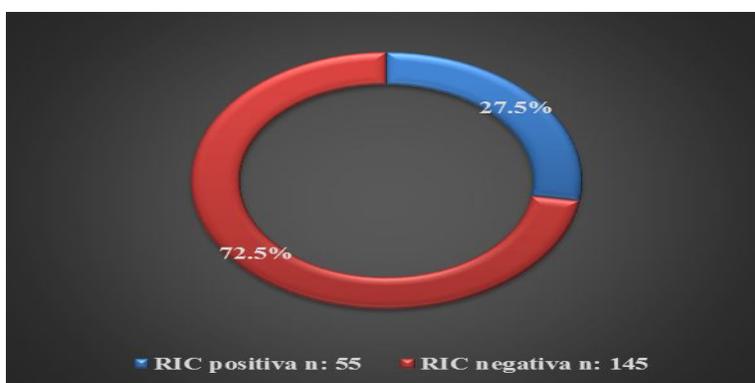
colonias) con un aplanamiento de halo en el disco clindamicina, por PCR las cepas presentan los genes *ermA*, *ermC* y *msrA*. EL crecimiento homogéneo alrededor de ambos discos sin ninguna zona de inhibición en el interior de los halos, se le denominó fenotipo R (resistente, lo que refiere a la resistencia constitutiva cMLS<sub>B</sub>). El fenotipo S (sensible), mostró halos de sensibilidad para ambos discos y por último se describió el fenotipo L donde se observó que no existía zona de inhibición en el disco de clindamicina, pero si se constató en el de eritromicina (10,11).

Para el análisis estadístico se elaboró una base de datos en Excel y se determinaron las frecuencias absolutas y relativas para cada variable (resistencia inducible a clindamicina, procedencia de la muestra, patrones de RIC, fenotipos en D test negativos).

## RESULTADOS

De las 200 cepas de *Staphylococcus aureus* estudiadas causantes de infecciones de piel y partes blandas como se puede apreciar en la figura 1, 55 aislados presentaron una resistencia inducida a la clindamicina (iMLS<sub>B</sub>), lo que representa un 27,5% (55/200). Sin embargo, el 72,5% no mostró este fenotipo de resistencia.

I. Figura 1. Frecuencia de resistencia inducida a la clindamicina (RIC) en *Staphylococcus aureus*. Año 2021.



Fuente: Tabla 1

La resistencia inducida a la clindamicina por la eritromicina se puede obtener por medios que se pueden identificar en el laboratorio mediante el método de difusión con discos de eritromicina y clindamicina o mediante dilución en caldo utilizando una combinación de ambos antimicrobianos, en este trabajo solo se utilizó el método de doble difusión. La prevalencia de este tipo de resistencia es variable según área geográfica, siendo nuestros resultados similares a lo reportado en relación al fenotipo RIC, en diversos estudios realizados en Perú, por Casas Cieza (11) y González (12), en los años 2016 y 2019, donde obtuvieron 7,9% y 13,6% respectivamente, Silvagni y colaboradores, en Paraguay también obtuvieron resultados similares con un 11% (16/145) de RIC (13). Sin embargo, existen reportes que no coinciden con esta investigación como son: un estudio realizado en Australia donde se alcanzaron cifras de resistencia de 96,3% y otro en Bangladesh con un 42% de resistencia reportado por Akhter y cols (14,15). Los resultados anteriores evidencian constantes diferencias en el ámbito internacional las que podría deberse a varios factores como son: el área geográfica, la especie bacteriana, el perfil de susceptibilidad, el tipo de muestra, la población de estudio, la exposición previa al antibiótico.

Como se observa en la Tabla 1, los 55 aislados que presentan resistencia inducida a la clindamicina proceden en un 80% de la consulta externa y solo un 20% de pacientes hospitalizados (11/55). Y en aquellas cepas con D test negativos, también la consulta externa con 77,2% (112/145) supera a los que proceden de pacientes ingresados un 22,8% (33/145).

**Tabla 1.** Distribución de la procedencia de las muestras estudiadas con fenotipos de RIC.

Procedencia	RIC positiva	%	RIC negativa	%
Consulta externa	44	80	112	77.2
Hospitalizados	11	20	33	22.8
Total	55	100	145	100

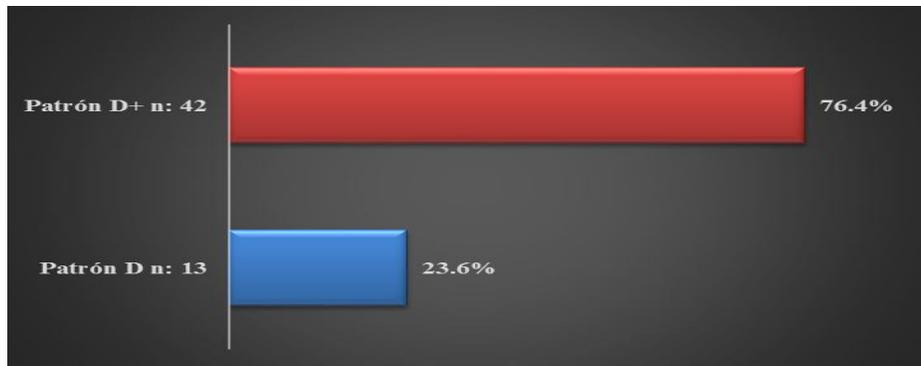
Fuente: Libro de registro del laboratorio de microbiología

En el año 2018, Pérez F. et al. (16), en el laboratorio referencial de La Libertad en Perú, obtuvieron un 20% de RIC en *Staphylococcus aureus* de origen intrahospitalario (5/25), al igual que Seifi N y cols en Irán (17), que datan un 20.5%; estos resultados son muy similares a los de la presente investigación donde los aislados con RIC predominan en pacientes procedentes de consulta externa en relación a casos intrahospitalarios, esto confirma la tendencia a una presencia cada vez mayor de cepas SARM en la comunidad y el uso cada vez creciente de la clindamicina en estos pacientes que hace que el fenotipo de RIC sea mayor en los pacientes de consulta externa.

En relación a los aislados donde no presentaron resistencia inducida a la clindamicina, Casas Cieza (11) mostró en su estudio que existía diferencias entre los aislados de consulta externa y hospitalizados, con 66,7% y 33.3%, respectivamente; datos que coinciden con esta investigación. Lo que es válido señalar que el número de aquellos en los que no mostraron una resistencia inducida a la clindamicina es mucho mayor que los que si la exhibieron por lo que aún se puede catalogar a dicho antimicrobiano como una opción terapéutica en estos casos.

En aquellas cepas de *Staphylococcus aureus* que mostraron un fenotipo de resistencia inducida a la clindamicina, se pudo constatar dos patrones: el D+ que es la presencia de colonias pequeñas dentro del halo de la clindamicina siendo este el que predomina en este estudio con un 76,4% (42/55), mientras que aquellos que no tenían la presencia de microcolonias (patrón D) fueron 13 aislados, para un 23,6% (13/55) (ver Figura 2.).

Figura 2. Patrones de resistencia inducida a la clindamicina (RIC) en *Staphylococcus aureus*. Año 2021

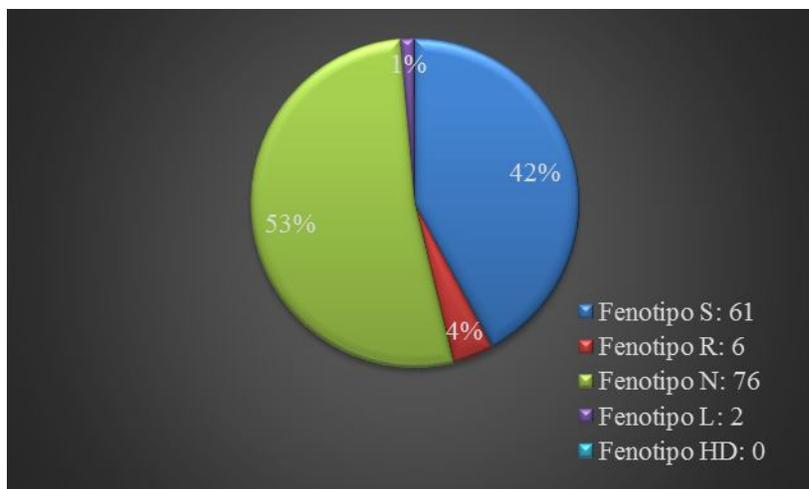


Fuente: Tabla 3

La frecuencia de los fenotipos de RIC también muestra diferencias con otros estudios, según Saadat et al., Irán 2014 (10), que estudiaron 128 aislamientos de *S. aureus* encontraron que el fenotipo D es más frecuente (8%) que el fenotipo D+ (2%), que coinciden estos datos con Moosavian et al., Irán 2014 (19), que describen el fenotipo D es más frecuente (25,4%) que el fenotipo D+ (0,6%), ambos resultados no coinciden con esta investigación. Sin embargo, Casas Cieza concluye con que el patrón D+ es el más frecuente (4,4%) (11). El patrón D+ que fenotípicamente coincide con microcolonias dentro del halo de susceptibilidad, mediante estudios moleculares se puede constatar la presencia del gen *ermC*, acompañados o no con el gen *ermA*, mientras que las cepas con fenotipo D presentan solo el gen *ermA* (9, 10); esto constituye una herramienta válida para el estudio más completo de estas variantes fenotípicas en cepas con RIC, que en esta investigación no se realiza por no disponer de las técnicas de biología molecular en el laboratorio. Aunque siempre es válido aclarar de que a pesar de que no existe una diferencia clínica significativa entre los fenotipos D y D+, es importante que el profesional del laboratorio reconozca que ambos son positivos para la RIC y pueda ofrecer al médico de asistencia una información confiable acerca del uso de este antimicrobiano.

Y, por último, en aquellos aislados en los cuáles no se constató la resistencia de la clindamicina por la eritromicina, se pudo apreciar varios fenotipos: fenotipo N con 76 aislados para un 53%, fenotipo S con un 42% (61/145), fenotipo R: 6 cepas que representa el 4%, 2 fenotipos L (1%) y no se obtuvo fenotipo XD.

Figura 3. Fenotipos en cepas de *Staphylococcus aureus* con D- test negativos. Año 2021



Fuente: Tabla 4

En la bibliografía consultada, la frecuencia de fenotipos en los cuáles no se mostraba resistencia a clindamicina, se hallaron diferentes resultados: Saadat et al., (10), determinaron que el fenotipo S es el más frecuente (46%), luego le siguió el fenotipo R (36%), y solo 6% y 1% para los fenotipos N y HD respectivamente; Casa Cieza reporta como más frecuente el fenotipo R (44,8%), los fenotipos N y S fueron similares entre sí (24,1 y 22,7%) y el fenotipo HD (0.5%) alega que suele ser raro de encontrarse (11). Moosavian y colaboradores (19), encontraron que el fenotipo más frecuente es el S (44,2%) similar al estudio de Saadat y cols. y el 10,4% presentaron fenotipo R, ellos no encontraron ninguna cepa con fenotipo N ni HD. Ninguno de estos resultados coincide con los de la presente investigación, solo que la presencia del fenotipo HD se ha encontrado en un bajo porcentaje. Además, en este trabajo predominó el fenotipo N que se plantea en la literatura que no deben ser reportados a menos que se haya probado la resistencia inducible *in vitro*, por lo que fundamenta una vez más el uso de este test en los laboratorios de Microbiología (20).

Los autores de este trabajo consideraron un hallazgo el hecho de haber diagnosticado dos casos de un fenotipo de resistencia a la clindamicina y sensibilidad a la eritromicina (fenotipo L), que en la literatura consultada se describe como muy raro y es debida a la acción de enzimas lincosamida nucleotidiltransferasa (*Lnu*) que inactivan las lincosamidas por adenilación (codificada por los genes *lnu*), se han descrito fallas terapéuticas con clindamicina en las infecciones causadas por microorganismos con dicho mecanismo de resistencia, de allí la importancia clínica de su detección (21,22).

La importancia de la detección de este fenotipo de resistencia se debe a que los aislados con resistencia inducible a la clindamicina aparentan una susceptibilidad *in vitro* a la clindamicina, pero cuando este antibiótico es usado clínicamente, ocurre *in vivo* la inducción de la resistencia, con el consiguiente fracaso terapéutico. Por tal razón, todos los laboratorios deberían implementar la técnica de difusión de doble disco (prueba D), estandarizada por el CLSI, para detectar este tipo de resistencia.

## CONCLUSIONES

La resistencia a lincosamidas en *Staphylococcus aureus* es baja, siendo mayor en las muestras de consulta externa y con una mayor frecuencia del patrón D+. En los aislamientos que no se detecta resistencia inducida, predominó el fenotipo N seguido del S, por lo que demuestra que la clindamicina es un antimicrobiano que puede ser utilizado como una alternativa de tratamiento en cepas de *S. aureus*. La presencia de dos casos con fenotipo X, sugieren una fuente *animal*. Se recomienda a todos los laboratorios de microbiología realizar la prueba D para detectar el fenotipo de resistencia inducible a la clindamicina y así evitar posibles fracasos terapéuticos tras el uso in vivo de este antibiótico.

## REFERENCIAS

- (1). Talbot GH, Bradley J, Edwards J E, Gilbert D, Scheld M, Barlett JG. Bad bugs need drugs: an update on development pipeline from the antimicrobial availability task force on the Infectious Diseases Society of America, Clin Inf Dis [Internet]. 2006 [citado 2022 Abr 1]; 42 (5):657-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/499819>
- (2). Gordon JG, Lowy FD. Pathogenesis of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Inf Dis [Internet]. 2008 [citado 2022 Abr 1]; 46 (5):350-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/533591>
- (3). Ribeiro A, Dias C, Silva Carvalho MC, Berquó L, Ferreira FA, Soares Santos RN, et al. Primer reporte de infección por Staphylococcus aureus resistente a meticilina adquirido en la comunidad en Sudamérica. J Clin Microbiol [Internet]. 2005 [citado 2022 Abr 1]; 43 (4):1985-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- (4). Rodríguez Ganen O, Asbun Bojalil J. Vigilancia del consumo de antimicrobiano en hospitales de México: situación actual y guía práctica para su implementación. Rev Panam Salud Pública [Internet]. 2012 [citado 2022 Abr 3]; 32(5):381-6. Disponible en: <http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S1020-4989201200110009>
- (5). Sánchez Y, Urbano EX, González FJ, Ferrebuz AJ. Caracterización fenotípica de cepas de Staphylococcus aureus productoras de  $\beta$ -lactamasas y resistente a la meticilina. Revista Investig.Salud Univ. Bocayá [Internet]. 2018 [citado 2022 Abr 5]; 5(1):125-43. Disponible en: <http://revistasdigitales.uniboyaca.edu.co/index.php/rs/article/view/302>
- (6). Shoji K, Shinjoh M, Hiorikoshi Y, Tang J, Watanabe Y, Surgita K, et al. High rate of inducible clindamicina resistance in Staphylococcus aureus islotes-A multicenter study in Tokyo, Japan. J Infect Chemother [Internet]. 2015 [citado 2022 Abr 5]; (2):81-3. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jiac.2014.10.003>
- (7). Coutinho Vde L, Paiva RM, Reiter KC, de-Paris F, Barth AL, Machado AB. Distribution of erm genes and low prevalence of inducible resistance to clindamycin among staphylococci isolates. Braz J Infect Dis [Internet]. 2010 [citado 2022 Abr 14]; 14: 564-568. Disponible en: <http://www.bjid.org.br>
- (8). Tamariz Ortiz JH, Cruz Quintanilla J, Atencia Porras A, Figueroa Tataje J, Horna Quintana G, Guerra Allison H. Resistencia a clindamicina inducida por eritromicina en Staphylococcus aureus aislados de tres hospitales de Lima, Perú. Acta Méd peruana [Internet]. 2009 Ene [citado 2022 Abr 14]; 26 (1):12-16. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172009000100006&Ing=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172009000100006&Ing=es).

- (9). Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S30. Pensilvania, Estados Unidos: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
- (10). Saadat S, Solhjoo K, Kazemi A, Mardaneh J. Identificación de la resistencia inducible a clindamicina en la resistencia a la meticilina de *Staphylococcus aureus* a partir de aislamientos clínicos mediante la prueba del D test. Jmj [Internet]. 2014[citado 2022 Abr 12]; 11 (4):17-23. Disponible en: <http://jmj.jums.ac.ir/article-1-270-en.html>
- (11). Casas Cieza ME. Resistencia inducida a clindamicina en *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativo en el Instituto Nacional de Salud del Niño. Tesis EP Tecnología Médica. [Internet]. 2016 [citado 2022 Abr 14]. Disponible en: <http://www.cybertesis.unmsm.edu.pe>
- (12). Saravia Tasayco D, González Rojas VH. Resistencia MLSB del *Staphylococcus aureus* en bacteriemias en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2019. Tesis para optar el título profesional de licenciado en tecnología médica en laboratorio clínico y anatomía patológica. Disponible en: <http://repositorio.uwiener.edu.pe>
- (13). Silvagni M, Guillén R, Rodríguez F, Espínola C, Grau L, Velázquez G. Resistencia inducible a clindamicina en *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina aislados de pacientes pediátricos en Paraguay. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2019 Ago [citado 2022 Abr 13]; 36(4): 455-460. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182019000400455&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182019000400455&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000400455>.
- (14). Schreckenberger P C, Ilendo E, Ristow K L. 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 [Internet]. 2004[citado 2022 Abr 13];42 (6): 2777-9. Disponible en: doi: 10.1128/JCM.42.6.2777-2779.2004.
- (15). Akhter S, Haque SZ, Rahman MM. Inducible clindamycin resistance among staphylococci isolated from clinical samples in an urban hospital of Dhaka City. Ibrahim Med Coll J [Internet]. 2011[citado 2022 abr 13]; 5: 6-8. Disponible en: <http://www.banglajol.info>
- (16). Perez Quintos FDR, Ramirez Rios LA. Frecuencia de *Staphylococcus aureus* resistentes a Clindamicina y Meticilina de orígenes intrahospitalario y comunitario, octubre-noviembre Trujillo 2017. Univ Nac Trujillo [Internet]. 2018 [citado 2022 abr 13]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/10930>
- (17). Seifi N, Kahani N, Askari E, Mahdipour S, Naderi NM. Resistencia inducible a clindamicina en aislamientos de *Staphylococcus aureus* recuperados en Mashhad, Irán. Irán J Microbiol [Internet]. 2012[citado 2022 abr 13]; 4(2): 82-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- (18). Morales Parra GI, Yaneth Giovanetti MC, Zuleta Hernández AB, et al. Detección fenotípica de susceptibilidad a meticilina eritromicina y clindamicina en aislados de *Staphylococcus* spp. de un hospital en Valledupar (Colombia). Med Lab. [Internet]. 2017 [citado 2022 abr 13]; 23(1-2):65-74. Disponible en: <http://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/61>
- (19). Moosavian M, Shoja S, Rostami S, Torabipour M, Farshadzadeh Z. Inducible clindamycin resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* due to erm genes, Iran. Iran J Microbiol. diciembre de 2014;6(6):421-7.
- (20). Castellano González MJ, Perozo Mena A, Molero Cubillán M de J, Araujo S del C, Primera Francisco J. Resistencia a la clindamicina inducida por eritromicina en cepas de *Staphylococcus aureus* de origen clínico. Kasmera [Internet]. 2015 [citado 2022 abr 13]; 43(1):34-45. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0075-52222015000100004&Ing=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222015000100004&Ing=es).

- (21). Ardanuy C, Cercenado E, Morosi M, Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en grampositivos. *Recomendaciones de la Sociedad Española de Microbiología Clínica*. Madrid: La Sociedad. 2011; 39: 5
- (22). Faccone D, Togneri AM, Podesta L, Perez M, Galletti P, Sanchez S, Romero G, Corso A. MRSA Pediatric clone expressing ermC plus lnuA genes causing nosocomial transmission and healthcare workers colonization in a neonatal intensive care unit. *Infection, Genetics and Evolution* [Internet]. 2014[citado 2022 abr 13]; 25: 78–80. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>