

Detección fenotípica de susceptibilidad a meticilina, eritromicina y clindamicina en aislados de *Staphylococcus* spp. de un hospital de Valledupar (Colombia)

Phenotypic detection of methicillin, erythromycin and clindamycin susceptibility of *Staphylococcus* spp. isolates from a hospital in Valledupar (Colombia)

**Gloria I. Morales-Parra MSc¹, María C. Yaneth-Giovanetti MSc²,
Andrés B. Zuleta-Hernández Bact³, Marilynn L. Núñez-Carrillo Bact³**

Introducción: las infecciones por *Staphylococcus* spp. multirresistentes están asociadas con una mayor morbimortalidad de los pacientes afectados. **Objetivo:** caracterizar fenotipos de resistencia a meticilina, macrólidos y lincosamidas de 50 aislados de *Staphylococcus* spp. provenientes de pacientes de un centro hospitalario en la ciudad de Valledupar (Colombia). **Materiales y métodos:** las pruebas de susceptibilidad a meticilina, eritromicina y clindamicina se realizaron por los métodos de microdilución en caldo y difusión en agar. La resistencia a meticilina se tamizó por la técnica de dilución en agar y la resistencia inducible a clindamicina por la prueba D. **Resultados:** los aislados de *Staphylococcus* fueron obtenidos principalmente de heridas (58%) y orinas (12%) y en las áreas de consulta externa (40%), cirugía (24%) y urgencias (10%). *Staphylococcus aureus* se aisló en un 68%, seguido de *Staphylococcus epidermidis* (14%), *Staphylococcus lugdunensis* (8%), *Staphylococcus saprophyticus* (4%), *Staphylococcus haemolyticus* (4%) y *Staphylococcus hominis* (2%). La resistencia a meticilina se encontró en el 36% de los aislados de *Staphylococcus aureus* y el 8% de los estafilococos coagulasa negativos. Se evidenciaron cinco fenotipos de resistencia; el fenotipo con sensibilidad a eritromicina y clindamicina fue el más frecuente (54%), seguido del de resistencia a ambos antibióticos (14%). La resistencia inducible a clindamicina fue del 12%, encontrándose en el 8% de aislados de *Staphylococcus aureus* y el 4% de los de *Staphylococcus epidermidis*. **Conclusiones:** la prueba D es esencial para detectar el fenotipo de resistencia inducible a clindamicina en aislados de *Staphylococcus* spp. y evitar su administración frente al inminente fracaso terapéutico.

Palabras clave: *Staphylococcus*, farmacorresistencia bacteriana, resistencia a la meticilina, clindamicina, eritromicina, resistencia inducible, resistencia constitutiva, pruebas antimicrobianas de difusión por disco.

Morales-Parra GI, Yaneth-Giovanetti MC, Zuleta-Hernández AB, Núñez-Carrillo ML. Detección fenotípica de susceptibilidad a meticilina, eritromicina y clindamicina en aislados de *Staphylococcus* spp. de un hospital de Valledupar (Colombia). *Medicina & Laboratorio* 2017; 23: 65-74.

¹ Bacterióloga y Laboratorista Clínico, especialista en Microbiología Médica, MsC en Microbiología Molecular. Docente investigador, Grupo de Investigación Cienciaudes, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Santander (UDES). Valledupar, Colombia. Correo electrónico: gloriaudes7@hotmail.com.

² Bacterióloga, especialista en Gerencia de Servicios de Salud, MsC en Ciencias Biológicas. Docente investigador, Grupo de Investigación Cienciaudes, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Santander (UDES). Valledupar, Colombia.

³ Estudiante Bacteriología y Laboratorio Clínico, Grupo de Investigación Cienciaudes, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Santander (UDES). Valledupar, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses
Medicina & Laboratorio 2017; 23: 65-74

Módulo 19 (Investigación), número 51. Editora Médica Colombiana S.A. 2017©
Recibido el 06 de febrero de 2017; aceptado el 25 de febrero de 2017

S*tafhylococcus* spp. es un patógeno que produce un sinnúmero de infecciones localizadas y sistémicas. *Stafhylococcus aureus* es la especie más frecuentemente encontrada, causante principalmente de infecciones de la piel y los tejidos blandos, infecciones endovasculares, neumonías, artritis séptica, endocarditis, osteomielitis, infección de prótesis y sepsis [1]. La emergencia de *Stafhylococcus* spp. resistente a metilina hace que las infecciones causadas por estos agentes sean más difíciles de tratar debido a su potencial remarcable para desarrollar resistencia a casi todos los antibióticos betalactámicos, lo que aumenta la morbilidad de los pacientes afectados [2].

Los cambios en los patrones de susceptibilidad a los antibióticos betalactámicos han llevado al uso de otros grupos de antibióticos como los macrólidos (p. ej. eritromicina, claritromicina, azitromicina), las lincosamidas (p. ej. lincomicina, clindamicina) y las estreptograminas de tipo B, conocidos como antibióticos del grupo MLSB [3]. La clindamicina es el más usado contra las infecciones producidas por *Stafhylococcus* spp. resistente a metilina, ya que se puede administrar por vía oral y es bien tolerado [4]. No obstante, el uso indiscriminado de los antibióticos del grupo MLSB ha llevado al aumento en el número de *Stafhylococcus* spp. con resistencia a la eritromicina y la clindamicina, con variables de resistencia constitutiva (MLS_B_c), que presentan elevado nivel de resistencia a cualquier antimicrobiano de este grupo, e inducible (MLS_B_i), con resistencia a la eritromicina y la azitromicina, pero con sensibilidad *in vitro* a la clindamicina y las estreptograminas B [5].

Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana mediante los métodos fenotípicos tradicionales pueden no detectar el fenotipo de resistencia inducible a los antibióticos del

grupo MLSB (MLS_B_i) en *Stafhylococcus* spp. Este fenotipo puede limitar la efectividad de la clindamicina *in vivo*, lo que aumenta la probabilidad de fracasos terapéuticos [6]. Por lo anterior, el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI; del inglés, *Clinical Laboratory Standardization Institute*), en sus estándares de desempeño para pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, recomienda realizar la prueba de difusión de doble disco (prueba D) para evidenciar la resistencia de tipo inducible a la clindamicina [7].

El presente estudio tuvo como objetivo caracterizar los fenotipos de resistencia a metilina, macrólidos y lincosamidas de aislados de *Stafhylococcus* spp. de pacientes de un centro hospitalario en la ciudad de Valledupar (Colombia) para establecer datos epidemiológicos en la región.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Estudio descriptivo de corte transversal de 50 aislados de *Stafhylococcus* spp. recuperados de diferentes muestras clínicas y secreciones corporales de pacientes internados en el Hospital Rosario Pumarejo de López de la ciudad de Valledupar (Colombia) o que solicitaron sus servicios en las áreas de urgencias y consulta externa entre septiembre de 2014 y agosto de 2015. Se incluyeron todos los cultivos identificados como *Stafhylococcus* spp. y se excluyeron aquellos que no fueron correctamente identificados o confirmados como *Stafhylococcus* spp. o que provenían de otras instituciones hospitalarias.

Identificación de *Stafhylococcus* spp.

La identificación del género y la especie, al igual que las pruebas de susceptibilidad

antimicrobiana, se realizaron en el sistema automatizado MicroScan® (BioMérieux, Marcy-l'Étoile, Francia) que utiliza el método de microdilución en caldo para medir la concentración inhibitoria mínima (CIM) de cada antibiótico. Además, se tamizó la resistencia a la meticilina, la eritromicina y la clindamicina mediante el método de difusión en agar de Kirby Bauer.

Determinación de la susceptibilidad

Para la evaluación de la susceptibilidad a la meticilina se utilizó el antibiótico cefoxitin (disco de 30 µg), el cual es excelente predictor de la presencia del gen *mecA*, donde halos de inhibición menores o iguales que 21 mm evidencian la resistencia a este antibiótico. Para los antibióticos eritromicina (disco de 15 µg) y clindamicina (disco de 2 µg) se determinó la resistencia cuando se obtuvieron halos menores o iguales que 13 mm y 14 mm, respectivamente, e intermedios cuando los halos de inhibición fueron de 14 mm a 22 mm para la eritromicina y de 15 mm a 20 mm para la clindamicina.

A todos los aislados de *Staphylococcus* spp. que presentaron un fenotipo resistente o intermedio a la meticilina en el antibiograma por microdilución en caldo se les realizó la determinación por el método de dilución en agar, utilizando el medio de cultivo sólido Mueller-Hinton suplementado con 4% de NaCl y 6 µg/mL de oxacilina. El crecimiento de una o más colonias sobre el estriado o siembra se consideró como resistente a la oxacilina.

Para establecer la resistencia inducible a la clindamicina, de acuerdo a lo establecido por el CLSI (2015) [7], se realizó la prueba de difusión de doble disco (prueba D) a todos los aislados de *Staphylococcus* spp.

depositando en el agar Mueller-Hinton los antibióticos eritromicina (disco de 15 µg) y clindamicina (disco de 2 µg) a una distancia de 15 mm a 20 mm (centro-centro de los discos) e incubando a 35 °C por 16-18 horas,

Para la interpretación de los resultados se tuvieron en cuenta cinco fenotipos de susceptibilidad a macrólidos y lincosamidas: a) fenotipo S-S: con sensibilidad a eritromicina y clindamicina, b) fenotipo R-R: con resistencia a eritromicina y clindamicina (resistencia constitutiva a la clindamicina MLSB_c), c) fenotipo I-I: con resistencia intermedia a eritromicina y clindamicina, d) fenotipo I-S: con resistencia intermedia a eritromicina y sensibilidad a clindamicina y e) fenotipo R-S: con eritromicina resistente y clindamicina sensible (resistencia inducible a la clindamicina MLSB_i) (véase figura 1).

El control de calidad del antibiograma se realizó con las cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 y *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (American Type Culture Collection, Manassas, Virginia, Estados Unidos). Todos los procedimientos referenciados anteriormente se realizaron siguiendo los protocolos y el control de calidad establecidos por el CLSI en 2015 [7].

Consideraciones éticas

El comité de ética de la Universidad de Santander de Valledupar aprobó la investigación calificándola apropiada y de bajo riesgo. El trabajo se realizó de acuerdo con las normas nacionales e internacionales que regulan la investigación con muestras de origen humano, y los parámetros del decreto 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. La confidencialidad de los resultados prevaleció todo el tiempo.

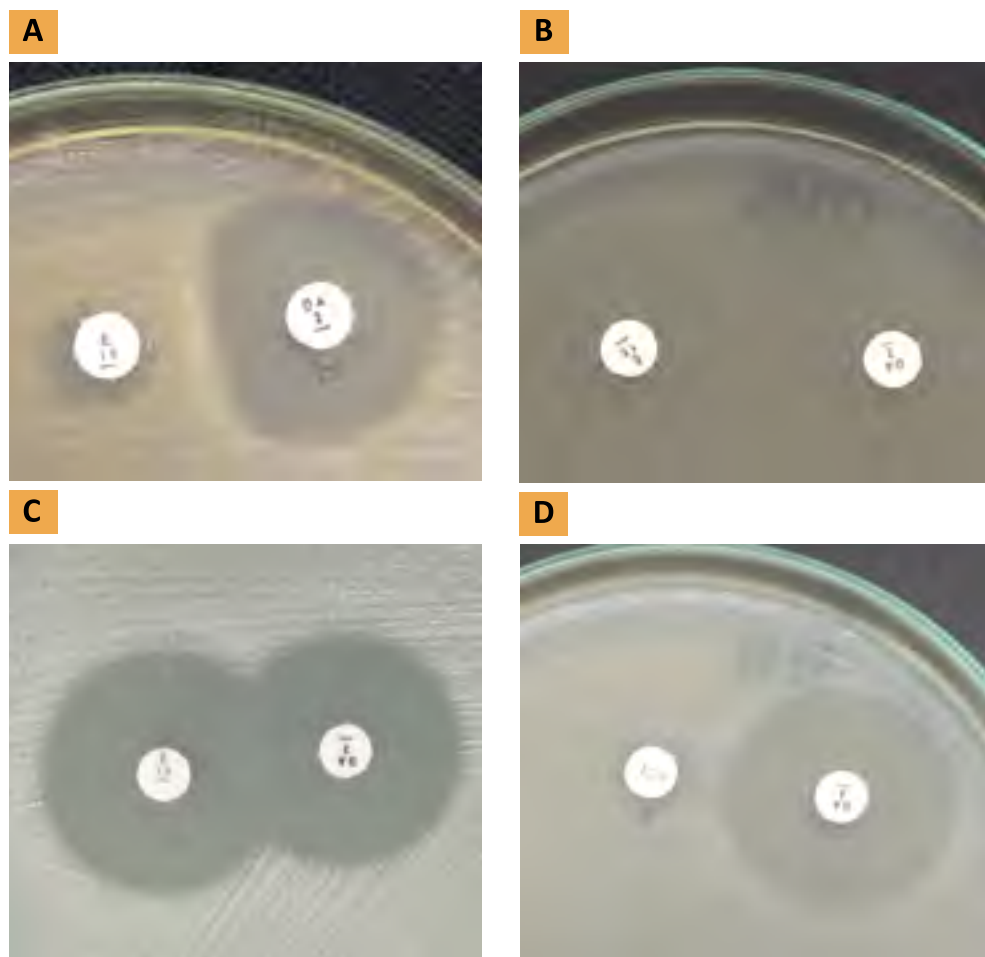


Figura 1. Posibles resultados obtenidos con la prueba D. A. Prueba D positiva (fenotipo R-S; con MLSB). B. Prueba D negativa (fenotipo R-R). C. Prueba D negativa (fenotipo S-S). D. Prueba D negativa (fenotipo R-S; no MLSB).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se incorporaron en una base de datos de Microsoft Excel, que posteriormente fueron analizados.

Resultados

Se analizaron un total de 50 aislados de *Staphylococcus* spp. obtenidos con mayor frecuencia de muestras de heridas (58%) y orinas (12%) en las áreas de consulta externa

(40%), cirugía (24%) y urgencias (10%) (véase **tabla 1** y **tabla 2**). *Staphylococcus aureus* fue la especie más aislada (68%), seguida de *Staphylococcus epidermidis* (14%), *Staphylococcus lugdunensis* (8%), *Staphylococcus saprophyticus* (4%), *Staphylococcus haemolyticus* (4%) y *Staphylococcus hominis* (2%) (véase **tabla 3**).

De los aislados de *Staphylococcus* spp estudiados el 44% (22/50) presentaron resistencia a la meticilina, observándose un mayor

Tabla 1. Distribución de aislados de *Staphylococcus* spp. según el tipo de muestra clínica

Tipo de muestra	N.º	%
Heridas	29	58
Orina	6	12
Absceso	4	8
Mastitis	4	8
Secreción de mano	2	4
Secreción de piel	2	4
Secreción de rodilla	1	2
Secreción de cuero cabelludo	1	2
Secreción submaxilar	1	2
Total	50	100

Tabla 3. Porcentaje de frecuencia de aislados de *Staphylococcus* spp.

Especie	N.º	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	34	68
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	14
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	4	8
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	4
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2	4
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	2
Total	50	100

patrón de resistencia para este antibiótico en los aislados de *Staphylococcus aureus* con un 36%, mientras que el patrón de resistencia a la clindamicina en fue del 14%. Los estafilococos coagulasa negativos presentaron un patrón de resistencia a meticilina relativamente bajo con un 8% de los aislados y no presentaron resistencia a la clindamicina (véase **tabla 4**).

Los aislados de *Staphylococcus* spp. presentaron cinco fenotipos de susceptibilidad a macrólidos y lincosamidas: el fenotipo S-S (sensible a la eritromicina y la clindamicina) en el 54% (27/50), el fenotipo R-R (resistente a la eritromicina y la clindamicina) en el 14% (7/50), el fenotipo R-S (resistente a la

Tabla 2. Porcentaje de aislamientos de *Staphylococcus* spp. en relación con el área hospitalaria

Procedencia	N.º	%
Consulta externa	20	40
Cirugía	12	24
Urgencia	5	10
Maternidad	4	8
Hospitalización adulto	3	6
Pediatría	2	4
Infectología	2	4
UCI	2	4
Total	50	100

eritromicina y sensible a la clindamicina) en el 12% (6/50) y los dos fenotipos restantes, el fenotipo I-I (con la eritromicina y la clindamicina intermedio) y el fenotipo I-S (con la eritromicina intermedio y la clindamicina sensible), cada uno con una frecuencia del 10% (5/50) (véase **tabla 4**).

La resistencia inducible a clindamicina (prueba D positiva) se encontró en el 12% (6/50) de los aislados de *Staphylococcus* spp.; el 8% (4/50) correspondiente a aislados de *Staphylococcus aureus* y el 4% (2/50) de *Staphylococcus epidermidis*. Todos los aislados de *Staphylococcus aureus* con este fenotipo fueron resistentes a la meticilina (oxacilina).

Discusión

El alto porcentaje de aislamientos de *Staphylococcus aureus* obtenido en este trabajo es similar a los encontrados en trabajos realizados por otros investigadores, quienes han reportado a esta especie en el primer lugar entre los aislamientos del género *Staphylococcus* [8-10]. De manera similar, el Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades (ECDC; del in-

Tabla 4. Resultados de las pruebas de susceptibilidad por microdilución en caldo a eritromicina, clindamicina y oxacilina de aislados de *Staphylococcus* spp. (puntos de corte CLSI, 2015 [7])

N.º aislado	Eritromicina	Clindamicina	Oxacilina
01	S: ≤0,5	S: ≤0,5	S: 0,5
02	S: ≤0,5	S: ≤0,5	S: ≤0,25
03	S: ≤0,5	S: ≤0,5	S: ≤0,25
04	R: >4	S: ≤0,5	R: >2
05	S: ≤0,5	S: ≤0,5	S: ≤0,25
06	R: >4	R: >4	R: >2
07	R: >4	S: ≤0,5	R: >2
08	R: >4	S: ≤0,5	S: ≤0,25
09	R: >4	S: ≤0,5	R: >2
10	R: >4	S: ≤0,5	S: ≤0,25
11	S: ≤0,5	S: ≤0,5	S: ≤0,25
12	S: ≤0,5	S: ≤0,5	S: ≤0,25
13	I: 1-4	I: 1-2	R: >2
14	S: ≤0,5	S: ≤0,5	S: ≤0,25
15	S: ≤0,5	S: ≤0,5	S: ≤0,25
16	S: ≤0,5	S: ≤0,5	S: ≤0,25
17	S: ≤0,5	S: ≤0,5	R: >2
18	S: ≤0,5	S: ≤0,5	R: ≤2
19	S: ≤0,5	S: ≤0,5	S: ≤0,25
20	S: ≤0,5	S: ≤0,5	R: >2
21	R: ≤0,5	R: ≤0,5	R: >2
22	I: 1-4	I: 1-2	R: >2
23	S: ≤0,5	S: ≤0,5	R: >2
24	S: ≤0,5	S: ≤0,5	S: 0,5
25	S: ≤0,5	S: ≤0,5	R: >2
26	I: 1-4	S: ≤0,5	R: >2
27	I: 1-4	S: ≤0,5	R: >2
28	R: >4	S: ≤0,5	R: >2
29	S: ≤0,5	S: ≤0,5	S: ≤0,25
30	S: ≤0,5	S: ≤0,5	S: ≤0,25
31	R: >4	R: >4	R: >2
32	S: ≤0,5	S: ≤0,5	S: ≤0,25
33	S: ≤0,5	S: ≤0,5	S: ≤0,25
34	R: >4	R: >4	R: >2
35	I: 1-4	S: ≤0,5	R: >2

36	R: >4	R: >4	R: >2
37	S: ≤0,5	S: ≤0,5	R: >2
38	S: ≤0,5	S: ≤0,5	S: ≤0,25
39	S: ≤0,5	S: ≤0,5	S: ≤0,25
40	R: >4	R: >4	R: >2
41	S: ≤0,5	S: ≤0,5	S: ≤0,25
42	S: ≤0,5	S: ≤0,5	S: ≤0,25
43	I: 1-4	S: ≤0,5	S: ≤0,25
44	S: ≤1,5	S: ≤1,5	S: ≤1,25
45	R: >4	R: >4	S: ≤0,25
46	S: ≤0,5	S: ≤0,5	S: ≤0,25
47	I: 1-4	I: 1-2	R: >2
48	I: 1-4	I: 1-2	S: ≤0,25
49	I: 1-4	S: ≤0,5	S: ≤0,25
50	I: 1-4	I: 1-2	S: ≤0,25

glés, *European Center for Diseases Control and Prevention*) ha documentado que *Staphylococcus aureus* ocupa el segundo lugar de aislamientos más frecuentes después de *Escherichia coli* y lo han catalogado como el patógeno más importante en las infecciones asociadas al cuidado de la salud y el agente más aislado en lo que respecta a las bacterias Gram positivas [11].

Además del impacto epidemiológico producido por *Staphylococcus aureus*, debido a su amplia y frecuente distribución intra y extra hospitalaria, esta bacteria tiene una compleja y sofisticada patogenicidad, que se refleja en las elevadas tasas de morbi-mortalidad, atribuible a su gran virulencia y a los múltiples mecanismos bioquímicos y estructurales que le permiten causar una amplia variedad de infecciones graves en el hombre, quizás más que cualquier otra especie bacteriana [12].

De los estafilococos coagulasa negativa (SCN) las especies más frecuentemente involucradas en patologías humanas son *Sta-*

Staphylococcus epidermidis, *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus saprophyticus* que, en conjunto, alcanzan hasta el 80% de los casos de infección por estafilococos. En una menor proporción se ha reportado a *Staphylococcus lugdunensis* como el agente causal de infección [13]. En esta investigación los aislamientos de *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus lugdunensis* alcanzaron frecuencias del 14% y el 8%, respectivamente, resultados concordantes con el trabajo de Fariña y colaboradores (2013) [13] y otros investigadores [14].

La virulencia de *Staphylococcus epidermidis* es debida a la producción de biopelículas formadas sobre la superficie de los dispositivos médicos que permiten que las bacterias se adhieran de manera irreversible, protegiéndolas de la acción de los antibióticos y de la respuesta inmune del hospedero, por lo que la erradicación de las infecciones causadas por microorganismos formadores de biopelículas es compleja y difícil de tratar [15,16]. En la actualidad, *Staphylococcus lugdunensis* se aísla cada vez con mayor frecuencia y en esta investigación ocupó el tercer lugar en los aislados obtenidos. Este patógeno se ha asociado a infecciones de la piel y los tejidos blandos, como la celulitis y los abscesos subcutáneos, endocarditis, artritis, infecciones de prótesis, osteomielitis, infección urinaria y de heridas, entre otros, en las que se evidencia la naturaleza agresiva de esta bacteria, considerada más virulenta que otros estafilococos coagulasa negativos [17].

Se encontró un mayor perfil de resistencia a la meticilina en los aislados de *Staphylococcus aureus* (36%), valores inferiores a los reportados en otros trabajos (51% y 49,6%) [18,19]. Por su parte, los aislados de estafilococos coagulasa negativos presentaron menor resistencia (8%), muy inferior en

comparación con las documentadas por otros autores para los estafilococos coagulasa negativos (60,3% y 65,4%) [13,17]. Lo anterior, probablemente debido al buen manejo de los antibióticos en la institución objeto de estudio, ya que se ha descrito que la creciente resistencia a la meticilina en este grupo de microorganismos puede ser debida a la presión selectiva ejercida por este antibiótico [20] y, en el caso del *Staphylococcus epidermidis*, a la producción de biopelículas, un factor asociado con la disminución de la susceptibilidad a los antimicrobianos [21,22].

Los cambios en la susceptibilidad a los betalactámicos han llevado al uso de antibióticos del grupo macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B (MLSB) [3], entre los cuales la clindamicina es el agente preferido para el tratamiento de las infecciones causadas por *Staphylococcus* spp. resistente a meticilina, debido a sus excelentes propiedades farmacocinéticas, como la óptima penetración de los tejidos y su acumulación en abscesos [23]. Al analizar los fenotipos de susceptibilidad para la eritromicina y la clindamicina, el fenotipo S-S, con sensibilidad a eritromicina y clindamicina, fue encontrado en mayor proporción (54%). Estos resultados son similares a los documentados en otros trabajos (51,8%, 50,0% y 57,9%) [5,24,25]; sin embargo, para confirmar este fenotipo de sensibilidad total al complejo MLSB, las cepas S-S deben ser sometidas a la caracterización genotípica del transposón Tn554 responsable de la resistencia inducida a este complejo [5].

El segundo fenotipo más prevalente fue el R-R, con resistencia a la eritromicina y la clindamicina, que evidencia la resistencia constitutiva para ambos antimicrobianos (MLSbC). Los reportes del fenotipo de resistencia constitutiva a la clindamicina varían según la región geográfica y la institución

hospitalaria donde se han realizado los diferentes estudios. En esta investigación este fenotipo se encontró en el 14% de los aislados, cifras ligeramente superiores a las documentadas por otras investigaciones (1,7% y 10,9%) [26-28] y muy inferiores a las evidenciadas por A. S. Kumurya (2015) [29]. Este tipo de resistencia no tiene implicaciones clínicas en el tratamiento de los pacientes ya que este fenotipo siempre se expresa como resistente en las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana *in vitro*.

La aparición de los aislados con resistencia inducible a la clindamicina (MLS_{Bi}) origina un serio problema que se ha incrementado en los últimos años [5]. Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran una frecuencia alta para este tipo de resistencia a diferencia de lo reportado por Morales y colaboradores (2012) [9], Castellano-González y colaboradores (2015) [24], Sandrea-Tolledo y colaboradores (2012) [30] y Ramírez-Salinas y colaboradores (2014) [31], quienes documentaron frecuencias relativamente bajas para la resistencia inducible a la clindamicina (12% frente a 1,33%, 1,39%, 4,0% y 1,2%, respectivamente).

Otros trabajos han documentado cifras altas (48%, 16,38% y 29%) para la resistencia inducible a la clindamicina en aislados de *Staphylococcus aureus* [27,32,33], mientras que otros han reportado prevalencias similares a las obtenidas en esta investigación (10,9%, 9,15% y 10%) [26,34,35]. La importancia 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 [6]. Por tal razón, todos los laboratorios deberían implementar la técnica

de difusión de doble disco (prueba D), estandarizada por el CLSI [7], para detectar este tipo de resistencia.

Conclusiones

Se debe recalcar la necesidad de realizar una vigilancia clínica y epidemiológica para detectar la resistencia a la meticilina, los macrólidos y las lincosamidas, que permita implementar una terapia adecuada y controlar la diseminación de aislados de *Staphylococcus* spp. con estos fenotipos de resistencia. Se recomienda a todos los laboratorios de microbiología realizar la prueba D a todos los aislados de *Staphylococcus* spp. para detectar el fenotipo de resistencia inducible a la clindamicina y así evitar posibles fracasos terapéuticos tras el uso *in vivo* de este antibiótico.

Una de las limitaciones de este estudio fue que no se realizó la caracterización genotípica de los aislados, especialmente de los que presentaron el fenotipo de sensibilidad a la eritromicina y la clindamicina, ya que estas pueden albergar el transposón Tn554, responsable de la resistencia inducida al complejo MLS_B.

Agradecimientos

Se agradece de manera muy especial a los laboratorios del Hospital Rosario Pumarejo de López por proporcionar las cepas, los resultados de la identificación de género y especie, y las pruebas de susceptibilidad antibiótica del género estudiado; a la Universidad de Santander por prestar los laboratorios de microbiología para realizar las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana y la prueba fenotípica prueba D y a los estudiantes Andrés Bernardo Zuleta Hernández y Marilyn Liseth Núñez Carillo, que con tanto esfuerzo y dedicación realizaron esta investigación.

Bibliografía

- Cervantes-García E, García-González R, Salazar-Schettino PM.** Staphylococcus aureus asociado a la comunidad (CA-MRSA). *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2015; 62: 100-111.
- Sanchez M, Hernández O, Velasquez LA, Rivas D, Marín A, González LA, et al.** Caracterización del gen *mecA* de Staphylococcus aureus resistentes a meticilina aislados de tres grupos poblacionales de la ciudad de Medellín. *Infectio* 2013; 17: 66-72.
- Vivek JS, Rajesh GN, Mukesh S, Manpreet K, Misra RN, Matnani GB, et al.** Prevalence of inducible Clindamycin resistance among community-and hospital-associated Staphylococcus aureus isolates in a tertiary care hospital in India. *Biomedical Res* 2011; 22: 465-469.
- 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* 2010; 14: 564-568.
- 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 Médica Peruana* 2009; 26: 12-16.
- Patel M, Waites KB, Moser SA, Cloud GA, Hoesley CJ.** Prevalence of inducible clindamycin resistance among community- and hospital-associated Staphylococcus aureus isolates. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2481-2484.
- Clinical and Laboratory Standards Institute.** Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S25. Pensilvania, Estados Unidos: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
- Mallikarjun K, Parameshwar S, Halesh LH, Siddesh KC.** Detection of inducible clindamycin resistance in staphylococcus aureus and CONS at tertiary care hospital Indian J Microbiol Res 2015; 2: 192-197.
- Morales GI, Yaneth MC, Chávez KM.** Caracterización de la resistencia in vitro a diferentes antimicrobianos en cepas de Staphylococcus spp. en una institución hospitalaria de la ciudad de Valledupar entre enero y julio de 2009. *Rev Cienc Salud* 2012; 10: 169-177.
- Venkata Raghavendra Rao A, Kavitha A, Seetha KS.** Prevalence of inducible clindamycin resistance among clinical isolates of Staphylococci. *NJBMS* 2012; 3: 68-71.
- European Centre for Disease Prevention and Control.** Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Estocolmo: ECDC. 2013.
- Moellering RC, Jr.** MRSA: the first half century. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 4-11.
- Fariña N, Carpinelli L, Samudio M, Guillén R, Laspina F, Sanabria R, et al.** Staphylococcus coagulasa-negativa clínicamente significativos: Especies más frecuentes y factores de virulencia. *Rev Chil Infectol* 2013; 30: 480-488.
- Iorio NL, Ferreira RB, Schuenck RP, Malvar KL, Brilhante AP, Nunes AP, et al.** Simplified and reliable scheme for species-level identification of Staphylococcus clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2564-2569.
- Bjarnsholt T.** The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS Suppl* 2013: 1-51.
- Costerton JW, Post JC, Ehrlich GD, Hu FZ, Kreft R, Nistico L, et al.** New methods for the detection of orthopedic and other biofilm infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011; 61: 133-140.
- Cercenado E.** Staphylococcus lugdunensis: un estafilococo coagulasa negativo diferente de los demás. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 139-142.
- Mariem BJ, Ito T, Zhang M, Jin J, Li S, Ilhem BB, et al.** Molecular characterization of methicillin-resistant Panton-valentine leukocidin positive staphylococcus aureus clones disseminating in Tunisian hospitals and in the community. *BMC Microbiol* 2013; 13: 2.
- Pérez N, Pavas N, Rodríguez EI.** Resistencia de Staphylococcus aureus a los antibióticos en un hospital de la orinoquia colombiana. *Infectio* 2010; 14: 167-173.
- Prada-Peñaranda C, Holguín-Moreno A-V, González-Barrios A-F, Vives-Flórez M-J.** Fagoterapia, alternativa para el control de las infecciones bacterianas. *Perspectivas en Colombia. Univ Sci* 2015; 20: 43-59.
- Cunha Mde L, Rugolo LM, Lopes CA.** Study of virulence factors in coagulase-negative staphylococci isolated from newborns. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006; 101: 661-668.
- Arslan S, Ozkardes F.** Slime production and antibiotic susceptibility in staphylococci isolated from clinical samples. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007; 102: 29-33.
- Deotale V, Mendiratta DK, Raut U, Narang P.** Inducible clindamycin resistance in Staphylococcus aureus isolated from clinical samples. *Indian J Med Microbiol* 2010; 28: 124-126.
- Castellano-González MJ, Perozo-Mena AJ, Molero-Cubillán MdJ, Montero-Araujo SdC, Primera-Rodríguez FJ.** Resistencia a la clindamicina inducida por eritromicina en cepas de Staphylococcus aureus de origen clínico. *Kasmera* 2015; 43: 34-45.

25. Bottega A, Rodrigues Mde A, Carvalho FA, Wagner TF, Leal IA, Santos SO, et al. Evaluation of constitutive and inducible resistance to clindamycin in clinical samples of *Staphylococcus aureus* from a tertiary hospital. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014; 47: 589-592.
26. Merino-Díaz L, de la Casa AC, Torres-Sánchez MJ, Aznar-Martín J. Detección de resistencia inducible a clindamicina en aislados cutáneos de *Staphylococcus* spp. por métodos fenotípicos y genotípicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 77-81.
27. 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* 2011; 5: 6-8.
28. Regha IR, Harichandran D, Sulekha B. Inducible Clindamycin Resistance among Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus* in a Tertiary Care Centre, Kerala, India. *Int J Curr Microbiol App Sci* 2016; 5: 929-934.
29. Kumurya AS. Detection of Inducible Clindamycin Resistance among Staphylococcal Isolates from Different Clinical Specimens in Northwestern Nigeria. *International Journal of Preventive Medicine Research* 2015; 1: 35-39.
30. Andrea-Toledo LB, Piña-Reyes EJ, Paz-Montes A, Torres-Urdaneta EL. Determinación de la resistencia a metilicina y eritromicina de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en un hospital del estado Zulia. *Rev Soc Ven Microbiol* 2012; 32: 88-94.
31. Ramirez-Salinas Y, Zayas-Illas A, Collado-Yero R, Cabrera-Núñez MV, Zayas-Martínez GI, Cuza-Turcáz C. Detección de resistencia inducible a clindamicina de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina. Havana, Cuba: 8th Cuban Congress on Microbiology and Parasitology, 5th National Congress on Tropical Medicine and 5th International Symposium on HIV/aids infection in Cuba. 14 al 16 de octubre de 2014.
32. Afridi FI, Zeb M, Hussain A, Farooqi BJ, Murtuza G. Inducible Clindamycin Resistance in *Staphylococcus* Species. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014; 24: 481-484.
33. 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* 2014; 6: 421-427.
34. Prabhu K, Rao S, Rao V. Inducible Clindamycin Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolated from Clinical Samples. *J Lab Physicians* 2011; 3: 25-27.
35. Sasirekha B, Usha MS, Amruta JA, Ankit S, Brinda N, Divya R. Incidence of constitutive and inducible clindamycin resistance among hospital-associated *Staphylococcus aureus*. *3 Biotech* 2014; 4: 85-89.

Introduction: Infections by multidrug-resistant *Staphylococcus* spp. are associated with increased morbidity-mortality of affected patients. **Objective:** To characterize resistance phenotypes to methicillin, macrolides, and lincosamides of 50 clinical isolates of *Staphylococcus* spp. from patients of a hospital in the city of Valledupar (Colombia). **Materials and methods:** Methicillin, erythromycin, and clindamycin susceptibility tests were performed by agar diffusion and broth microdilution methods. Agar dilution technique was used to determine methicillin resistance and double-disk diffusion method (D-Test) to evaluate the inducible clindamycin resistance. **Results:** *Staphylococcus* spp. isolates were obtained most frequently from injuries (58%) and urine (12%) and from areas of external consultation (40%), surgery (24%), and emergency (10%). *Staphylococcus aureus* was isolated in 68%, followed by *Staphylococcus epidermidis* (14%), *Staphylococcus lugdunensis* (8%), *Staphylococcus saprophyticus* (4%), *Staphylococcus haemolyticus* (4%), and *Staphylococcus hominis* (2%). Methicillin resistance was found in 36% of *Staphylococcus aureus* isolates and 8% of coagulase-negative staphylococci. A total of five resistance phenotypes were observed being the clinical phenotype sensitive to erythromycin and clindamycin the most frequent (54%) followed by the resistance phenotype to both antibiotics (14%). Inducible clindamycin resistance was 12%, finding in 8% of *Staphylococcus aureus* isolates and 4% of *Staphylococcus epidermidis* isolates. **Conclusions:** D-test is essential to detect the phenotype of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus* spp. isolates and to avoid its administration facing imminent treatment failure.

Key words: *Staphylococcus*, bacterial drug resistance, methicillin resistance, clindamycin, erythromycin, inducible resistance, constitutive resistance, disk diffusion antimicrobial tests.