



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital para el Niño Poblano

“Staphylococcus aureus con resistencia inducible a clindamicina causante de infección de tejidos blandos, en el Hospital para el Niño Poblano”

Tesis para obtener el Diploma de
Especialidades en Pediatría

Presenta:

Dra. Ana Itzel del Valle Morales

Asesores

Dra. María Lucía Pérez Ricárdez

M.C. Zita Gutiérrez Cázarez



H. Puebla de Z. Noviembre 2017



Contenido

1.- ANTECEDENTES	3
A.- ANTECEDENTES GENERALES	3
B.- ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	5
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
3.- JUSTIFICACIÓN	11
4.- OBJETIVOS.....	12
A.- OBJETIVO GENERAL	12
B.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
5.- MATERIAL Y MÉTODO	13
A.- DISEÑO DEL ESTUDIO.....	13
B.- GRUPO DE ESTUDIO	13
C.- TAMAÑO DE LA MUESTRA	13
D.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN	13
E.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	13
G.- DEFINICIONES OPERACIONALES Y VARIABLES.....	14
H.- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	19
I.- CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	20
J.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	22
K.- ANÁLISIS DE DATOS.....	22
6.- RECURSOS	23
A.- RECURSOS HUMANOS	23
B.- RECURSOS MATERIALES.....	23
C.- FINANCIAMIENTO	23
7.- ASPECTOS ÉTICOS	24
8.- RESULTADOS	25
9.-DISCUSIÓN	33
10.- CONCLUSIONES.....	36
11.- BIBLIOGRAFÍA.....	37



1.- ANTECEDENTES

A.- ANTECEDENTES GENERALES

Los estafilococos son un amplio grupo de bacterias, cocos Gram-positivos, con diámetro entre 0.5 y 1.5 micras. Se dividen en agrupaciones que semejan racimos de uva. Dicho género tiene una gran capacidad de adaptación. La patogenia surge cuando se combinan los factores de virulencia con la disminución de las defensas del huésped (1).

Staphylococcus aureus posee un alto grado de patogenicidad y es responsable de una amplia gama de enfermedades. Produce lesiones superficiales de la piel y abscesos, infecciones del sistema nervioso central, osteomielitis, endocarditis, neumonías, infecciones del tracto urinario, septicemia y es la principal causa de infecciones nosocomiales, además provoca intoxicación alimentaria al liberar sus enterotoxinas en los alimentos y produce el síndrome del shock tóxico al liberar superantígenos en el torrente sanguíneo (2, 3).

Cuenta con múltiples factores de virulencia, entre los más conocidos: la cápsula, la cual es una adhesina que impide la quimiotaxis y la fagocitosis, inhibe la proliferación de las células mononucleares; el peptidoglicano le proporciona estabilidad osmótica y estimula la producción de pirógenos endógenos y es quimio-atrayente leucocitario; el ácido teicoico que regula la concentración catiónica de la membrana celular; la proteína A la cual altera la función ciliar, estimula la respuesta inflamatoria, media en el daño tisular con producción de radicales de oxígeno. Presenta un sistema enzimático capaz de convertir el fibrinógeno en fibrina a través de la coagulasa, catalizar la descomposición del peróxido de hidrógeno (catalasa +); hialuronidasa, la cual hidroliza los ácidos hialurónicos en el tejido conectivo, facilitando así la diseminación de los estafilococos en los tejidos; fibrolisina la cual disuelve los coágulos de fibrina; hidrolizar los lípidos mediante la lipasa; nucleasa, encargada de hidrolizar el ácidos desoxirribonucleicos (ADN); penicilinas, la cual le confiere resistencia a la penicilina por proceso de hidrólisis (1).

S. aureus tiene la capacidad para la producción de toxinas, entre ellas: citotoxinas (α , β , δ y γ leucocidina) las cuales poseen un mecanismo poro perforador sobre las membranas de leucocitos, eritrocitos, macrófagos, plaquetas y fibroblastos. Toxina exfoliativa que contiene proteasas que rompen los puentes intercelulares en el estrato granuloso de la epidermis. Enterotoxinas que actúan como superantígenos, con la estimulación de la proliferación de



células T y la liberación de citocinas, así como la toxina del síndrome de choque tóxico, que actúa de igual forma como superantígeno produciendo la extravasación de las células endoteliales.

El cromosoma bacteriano de este patógeno es circular y comprende 2.8 – 2.9 Mega pares de bases de tamaño, con un contenido de Guanina +Citosina del 33%. Respecto de las características patogénicas moleculares de la bacteria, se conoce que toda la familia de estafilococos cuenta con islas de patogenicidad, las cuales son genes que codifican para las toxinas con capacidad de superantígeno, éstas son elementos constantes en el cromosoma con un peso de 15-20 miles de pares de bases que además contienen el complejo genético denominado *ccr* que codifica para las recombinasas *ccrA*, *ccrB* y *ccrC*, que son sitios específicos que permiten la movilidad de la cinta estafilocócica de cromosomas *mec* (*SCCmec*) entre las cepas estafilocócicas (1).

Las infecciones de piel y tejidos blandos en pediatría son generalmente causadas por microorganismos del tipo cocos Gram positivos, entre ellos el de mayor frecuencia el *S. aureus*, bacteria con gran capacidad de diseminación, ya que se encuentra en piel, cabello, fosas nasales y alimentos, además de contar con múltiples mecanismos de patogenicidad. Al ser un microorganismo de fácil propagación que está presente en la comunidad, se requiere de un fallo en el sistema inmune que permita la colonización e infección, si la piel o mucosas se alteran por trauma o cirugía, *S. aureus* que es un patógeno oportunista, puede acceder al tejido cercano a la herida provocando daño local o enfermedades de amplio espectro (4). Como principal agente causal de infecciones de tejidos blandos, el estudio en población pediátrica de *S. aureus* es sumamente importante ya que de no tratarse adecuadamente puede producir complicaciones tan graves como bacteriemia, neumonía, supuración pleuropulmonar, artritis, osteomielitis y, aproximadamente en un 5% de los casos, con shock séptico (5).

S. aureus representa la causa más importante de bacteriemia nosocomial en Latinoamérica, con una prevalencia de 21.6% (6). Antes del uso de los antibióticos, entre ellos betalactámicos, clindamicina, cotrimoxazol, daptomicina, fosfomicina, linezolid, rifampicina, teicoplanina, tetraciclinas, vancomicina, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, una bacteriemia causada por *S. aureus* producía una mortalidad aproximada del 82%. Aún ahora este porcentaje permanece elevado, entre el 25 y 63% (4).



B.- ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La clindamicina es un fármaco alternativo para las infecciones debidas a *S. aureus* en caso de intolerancia a las penicilinas o resistencia a meticilina. Además, la clindamicina representa una opción atractiva, entre ellas: disponibilidad en vía oral e intravenosa, adecuada distribución en piel y tejidos blandos, y las cepas de *S. aureus* meticilino-resistentes adquiridas en la comunidad son frecuentemente susceptibles a clindamicina (7, 8), también inhibe la producción de toxinas y factores de virulencia en organismos Gram positivos a través de la inhibición de la síntesis de proteínas (9).

Los antibióticos del tipo macrólidos, las lincosamidas y las estreptograminas de tipo B (antibióticos MLSB) son antibióticos químicamente distintos pero que muestran un mecanismo de acción 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 (10).

Los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos del grupo MLSB, son los siguientes:

- 1.- Modificación de la diana (ARNr 23S) por la acción de metilasas codificadas principalmente por genes *erm* (*erythromycin ribosome methylase*, *ermA*, *ermB*, *ermC*, entre otros).
- 2.- Expulsión activa del antimicrobiano relacionado con diferentes genes de codificación plasmídica del tipo *msrA*.
- 3.- Inactivación del antimicrobiano (genes del tipo *Inu*).
- 4.- Modificación de la diana por mutación del ARNr 23 y/o de proteínas ribosómicas.

La presencia de genes *erm* es el mecanismo más frecuente, dando lugar a la resistencia cruzada a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B (11).

La resistencia MLSB puede expresarse ya sea constitutiva o inducible. Las cepas con resistencia constitutiva expresan resistencia cruzada a los antibióticos MLSB. Las cepas con resistencia inducible a MLSB (MLSBi) muestran resistencia in vitro a los macrólidos de 14 y 15 átomos, que son antibióticos inductores, mientras que son sensibles a lincosamidas y estreptograminas de tipo B, que no son inductores. En ausencia de un inductor, la inactividad del ARNm se debe a la estructura de su extremo 5', que comprende un péptido líder y un conjunto de repeticiones invertidas que forman una estructura en horquilla que secuestra la secuencia de iniciación (sitio de unión al ribosoma y codón de iniciación) para la metilasa



por emparejamiento de bases. De acuerdo con el modelo de postranscripcional, la inducción se produce por la unión de un macrólido inductor a un ribosoma durante la transcripción de un péptido líder, que conduce a la desestabilización de la horquilla, exposición de las secuencias de iniciación al ribosoma, y la transcripción de la *erm* metilasa (12).

Aunque la clindamicina no es un inductor, la exposición de *S. aureus* con resistencia inducible MLSB a este antibiótico puede resultar en una resistencia cruzada a MLSB, ya sea in vitro o in vivo. Esto se debe a la selección de *erm* mutantes constitutivos preexistentes (13, 14, 15). El riesgo para la selección de la resistencia depende de varios factores, incluyendo la frecuencia de la mutación, tamaño del inóculo bacteriano y el tipo de infección.

En los estafilococos, la resistencia a los macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina, midecamicina) puede asociarse a diferentes fenotipos de sensibilidad o de resistencia a las lincosamidas (clindamicina) que se pueden identificar en el laboratorio mediante el método de difusión con discos de eritromicina y clindamicina (11) (D-test), que consiste en utilizar un disco de eritromicina de 15 µg y otro de clindamicina de 2 µg colocados a una distancia de 15 o 20 mm entre ambos, de modo que se observe un achatamiento del halo de inhibición. La resistencia inducible se expresa como un aplanamiento de la zona de inhibición de la clindamicina adyacente al disco de eritromicina, dando una forma D a la zona de crecimiento inhibido después de 16 a 18 h de incubación a 35 ° C en aire ambiente (16).

Los fenotipos que se observan mediante difusión con discos son:

- 1) Resistencia a la eritromicina y a la clindamicina, se trata de resistencia constitutiva a la eritromicina y a la clindamicina (fenotipo cMLSB), ya que la metilasa de rRNA se produce siempre.
- 2) Resistencia a la eritromicina y sensibilidad a la clindamicina pero con un achatamiento del halo de la clindamicina en la proximidad de la eritromicina (D-test positivo), se define como resistencia de expresión inducible (fenotipo iMLSB).
- 3) Resistencia a la eritromicina y sensibilidad a la clindamicina sin achatamiento del halo (D-test negativo), resistencia a la eritromicina mediada por una bomba de expulsión activa (fenotipo MSB).
- 4) Resistencia a la clindamicina y sensibilidad a la eritromicina debido a la acción de enzimas que inactivan las lincosamidas (codificadas por los genes *lnu*) aunque es poco frecuente (11).



5) Sensibilidad a clindamicina y eritromicina, son considerados fenotipos susceptibles (17). Según los datos del 6° estudio nacional de estafilococos realizado en 2006, los porcentajes de resistencia de *S. aureus* a la clindamicina fueron del 19,9% (11).

El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (18), recomienda el método de difusión con doble disco para la detección de la resistencia inducible a clindamicina en *Staphylococcus spp.*, 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 por la aparición de resistencia a clindamicina durante el tratamiento.

Clindamicina tiene actividad bacteriostática frente a cerca del 85% de cepas de *S. aureus* actualmente prevalentes en nuestro medio. La concentración mínima inhibitoria 90 es de 0,25 mg/L. Clindamicina bloquea la síntesis de las diferentes exotoxinas que puede producir *S. aureus*. Las cepas resistentes a eritromicina y sensibles a clindamicina deben estudiarse mediante la prueba D, con objeto de descartar la existencia de resistencia inducible. En caso de infección por una cepa de *S. aureus* con resistencia inducible, si la carga bacteriana es $>10^6$ UFC/ml el tratamiento con clindamicina puede seleccionar mutantes con resistencia constitutiva. La mayoría de asociaciones de clindamicina con otros antibióticos son indiferentes o, con menor frecuencia, antagónicas. La asociación con rifampicina aumenta el metabolismo hepático de clindamicina y puede disminuir sensiblemente su concentración sérica. La experiencia clínica en el tratamiento de la infección estafilocócica procede de estudios, en su mayoría observacionales y retrospectivos, en los que clindamicina se utilizó en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas de gravedad leve o moderada, en el tratamiento de la osteomielitis y en un pequeño número de casos en infecciones estafilocócicas de otras localizaciones (neumonía, artritis, endocarditis, abscesos). En términos generales, la eficacia de clindamicina ha sido similar a la obtenida con penicilinas isoxazólicas o con cefalosporinas de primera generación (19).

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.

La prevalencia de la resistencia a macrólidos y lincosamidas varía ampliamente entre distintos hospitales y áreas geográficas. Hamilton-Miller et al (20), en Londres, estudiaron 540 cepas de estafilococos (210 *S. aureus* y 330 estafilococos coagulasa negativos (ECN)



procedentes de distintas muestras clínicas y encontraron que el fenotipo más común fue el iMLSB, mientras que el fenotipo de expulsión activa (MSB) solamente estuvo presente en el 1% de los *S. aureus* y en el 13% ECN de los aislados estudiados.

En Turquía, Delialioğlu (21) et al, 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 cMLSB, mientras que el 7.8% de los *S. aureus* y 14.7% de los ECN tenían un fenotipo iMLSB y que ninguna de las cepas de *S. aureus* y un 18.2% de las cepas de ECN mostraba el fenotipo MSB.

Jenssen et al (22) describieron dos tipos distintos de fenotipos de resistencia inducible MLSB 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* (22, 23). Steward et al (24) 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*. El gen más frecuentemente detectado en las cepas resistentes a clindamicina, tanto de *S. aureus* como en los ECN, fue el *ermC* (25, 26).

Montoya y cols. en el Hospital Luis Calvo Mackenna de Chile recolectaron 220 cepas de *S. aureus* resistente a metilina de muestras de sangre y secreciones, a 155 de ellas se les realizó D test. Previamente a las cepas se les había realizado estudio de sensibilidad para vancomicina, cotrimoxazol, rifampicina y amikacina. De las 155 cepas estudiadas, 32 (20,5%) fueron informadas como sensibles a clindamicina con el antibiograma estándar. De estas 32 cepas, 14 (43,8%) resultaron tener D test positivo. Al analizar los pacientes de los cuales se obtuvieron las cepas de *S. aureus* resistente a metilina con D test positivo, 11 pacientes eran hombres y 3 mujeres. El rango de edad de los pacientes de estas muestras fue de 3 meses a 11 años con un promedio de 2,5 años. Los diagnósticos de los pacientes en un 60% correspondió a traqueobronquitis, 20% infección endobronquial y otros diagnósticos en un 20%. Al analizar el uso de antimicrobianos en los 14 días previos a la toma de la muestra en los pacientes en los que se obtuvo D test positivo, se encontró que 9 pacientes (90%) hizo uso de antibióticos, entre ellos cotrimoxazol, clindamicina, rifampicina y amikacina (27).

En la India, Debasmita Dubey et al recolectaron 278 cepas de *S. aureus* de diferentes muestras clínicas, pus, diferentes exudados, orina, fluidos corporales y sangre, ambos de muestras nosocomiales y adquiridas en la comunidad. De 278 cepas, 54.67% fueron de origen



hospitalario y 45.32% de la comunidad. 50.35% (140) de las cepas fueron D-test positivo y 138 (49.64%) fueron D-test negativo. 118 (84.28%) con comorbilidades y 22 (15.71%) sin comorbilidades, con reporte de uso previo de antibióticos en 108 (77.14%) (28).

Se realizó un estudio multicéntrico en Teherán, Irán de diferentes muestras clínicas (heridas, abscesos, orina, sangre, fluidos corporales estériles y muestras del tracto respiratorio), identificados en 6 meses en 4 hospitales universitarios, con un total de 186 cepas de *S. aureus*, 117 cepas (92.9%) mostraron resistencia constitutiva a la clindamicina en el disco de difusión, 8 cepas (6.3%) con resistencia inducible (29).

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 (21, 30, 31, 32).

Actualmente, el CLSI (18) 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 (22, 24, 33, 34).



2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Ante el creciente índice de resistencia antimicrobiana ya sea por el uso indiscriminado de antibióticos y por el desconocimiento de la cobertura de la antibioticoterapia, la consecuente falla al tratamiento, es indispensable el conocimiento y actualización de los mecanismos de resistencia así como de los factores de virulencia de los microorganismos. La resistencia inducible a clindamicina en cepas de *S. aureus* es un componente epidemiológico que debemos tomar en consideración ante un cuadro clínico con infección de tejidos blandos en pacientes pediátricos, por lo que nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la epidemiología de las infecciones de tejidos blandos por cepas de *S. aureus* con resistencia inducible a clindamicina en el Hospital para el Niño Poblano en el periodo de Agosto 2009 a Marzo 2017?



3.- JUSTIFICACIÓN

No contamos con estudios previos en nuestro medio de *S. aureus* con resistencia inducible a clindamicina. Es indispensable conocer la presencia de resistencia inducible a clindamicina y su frecuencia en nuestra comunidad, para orientar al clínico en el mejor tratamiento de las infecciones de tejidos blandos con sospecha de *S. aureus*, de esta manera los pacientes pediátricos del Hospital para el Niño Poblano con este cuadro clínico recibirán antibióticos adecuados, logrando con esto un tratamiento eficaz, así se disminuirá el riesgo de resistencias antimicrobianas por uso inadecuado de antibióticos y la falla al tratamiento con el consiguiente riesgo de complicaciones como sepsis, choque séptico, falla multiorgánica y muerte. Además de disminuir el tiempo de hospitalización, complicaciones y los costos por antibioticoterapia, que impactará económicamente en los fondos del Hospital para el Niño Poblano, en las unidades hospitalarias del estado y en la economía general del país.



4.- OBJETIVOS

A.- OBJETIVO GENERAL

Describir la epidemiología de las infecciones de tejidos blandos por cepas de *S. aureus* con resistencia inducible a clindamicina en el Hospital para el Niño Poblano en el periodo de Agosto 2009 a Marzo 2017.

B.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de resistencia inducible a clindamicina en cepas de *S. aureus* recuperadas de infecciones de tejidos blandos en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital para el Niño Poblano.
- Describir las características clínicas de los pacientes con infección de tejidos blandos por cepas de *S. aureus* con resistencia inducible a clindamicina para determinar factores de riesgo.
- Describir los perfiles de susceptibilidad y resistencia a los antimicrobianos de las cepas de *S. aureus* con resistencia inducible a clindamicina.



5.- MATERIAL Y MÉTODO

A.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Serie de casos

Descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal, homodémico y unicéntrico

B.- GRUPO DE ESTUDIO

Expedientes de pacientes pediátricos con cultivos de tejidos blandos positivos a *S. aureus* con resistencia inducible a clindamicina.

C.- TAMAÑO DE LA MUESTRA

Conveniente y determinística, no probabilística

D.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes menores de 18 años, ambos sexos.
- Expedientes de pacientes con infección de tejidos blandos.
- Cultivos de infecciones de tejidos blandos.
- Aislamiento de *S. aureus* con resistencia inducible a clindamicina.

E.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes con expediente clínico incompleto.



G.- DEFINICIONES OPERACIONALES Y VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	MEDICIÓN
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, medido en años cumplidos.	Cuantitativa continua	Años cumplidos.
Género.	Conjunto de caracteres orgánicos determinados genéticamente, cuya estructura, forma y función diferencian a los individuos en los grupos, masculino y femenino.	Femenino: adjetivo propio de mujeres. Masculino: adjetivo dicho de un ser que está dotado de órganos para fecundar, propio de hombres.	Cualitativa nominal	1=Femenino. 2=Masculino.
Lugar de residencia.	Área geográfica en que habita una persona.	Medio rural: perteneciente o relativo a la vida en el campo y sus labores. Medio urbano: perteneciente o relativo a la ciudad.	Cualitativa nominal	1= Rural. 2= Urbano.
Diagnóstico nutricional.	Estado nutricional con respecto a la puntuación Z.	Peso, edad y longitud con respecto con el parámetro ideal.	Cualitativa nominal	1= Normal. 2= Sobrepeso y obesidad. 3= Desnutrición.



Patología de base.	Enfermedad previamente desarrollada.	Diagnóstico médico que precede y continua diferente a la infección de tejidos blandos.	Cualitativa nominal.	1= Oncológica. 2= Infecciosa. 3= Ninguno. 4= Neurológico. 5= Inmunológico. 6= Metabólico.
Motivo de atención médica.	Condición que condujo a solicitar servicios hospitalarios.	Sintomatología principal que condicionó la consulta.	Cualitativa nominal.	1= Infección de tejidos blandos. 2= Otro.
Estancia hospitalaria.	Espacio de tiempo que invierte un paciente en condición de ingresado en las instalaciones de un hospital.	Tiempo que permanece un paciente hospitalizado hasta presentar condiciones adecuadas para su egreso por mejoría o por defunción.	Cuantitativa continua.	1= Mayor a 10 días. 2= Menor a 10 días.
Sitio de infección de tejidos blandos.	Sitio anatómico donde presenta infección de tejidos blandos.	Lugar donde presenta infección de tejidos blandos de donde se tomó muestra para cultivo que reporto aislamiento de <i>S. aureus</i> con resistencia inducible a clindamicina.	Cualitativa nominal	1= Cabeza. 2= Cuello. 3=Abdominopélvica. 4= Extremidades.
Área de atención médica.	Sitio donde recibió atención de la salud.	Área hospitalaria o ambulatoria donde se atiende a paciente con infección de	Cualitativa nominal	1= Urgencias. 2= Hospitalización cirugía. 3= Medicina Interna.



		tejidos blandos con aislamiento de <i>S. aureus</i> con resistencia inducible a clindamicina.		4= Nefrología. 5= Unidad de Cuidados Intensivos neonatales. 6= Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos. 7= Oncología. 8= Consulta externa.
Resolución.	Evolución clínica del paciente.	Progresión de la infección de tejidos blandos.	Cualitativa nominal.	1= Curación. 2= Complicación.
Aislamiento en otro cultivo.	Cultivo positivo con <i>S. aureus</i> de tejidos blandos, hemocultivo, urocultivo, cultivo de aspirado bronquial.	Aislamiento de <i>S. aureus</i> en otro cultivo, sea de sangre, tejido blando, expectoración o secreción bronquial, orina.	Cualitativa Nominal.	1= No. 2= Si.
Tratamiento empírico con clindamicina.	Antibioticoterapia previa al resultado del cultivo con clindamicina.	Administración de clindamicina al ingreso a esta unidad hospitalaria.	Cualitativa Nominal.	1= No. 2= Si.
Modificación del tratamiento con resultado de cultivo.	Cambio de antibioticoterapia al contar con reporte de resistencia inducible a clindamicina.	Casos con tratamiento empírico con clindamicina en quienes se modificó por otro antibiótico al reportarse resistencia inducible a clindamicina.	Cualitativa Nominal.	1= No. 2= Si.



Controles posteriores de cultivos.	Cultivo de infección de tejido blando con aislamiento previo de <i>S. aureus</i> con resistencia inducible a clindamicina.	Toma de muestra para cultivo de tejido infectado con aislamiento previo positivo.	Cualitativa Nominal.	1= No. 2= Si.
Cultivo de control negativo.	Cultivo posterior a aislamiento de <i>S. aureus</i> de infección de tejido blando sin crecimiento bacteriano.	Cultivo de control sin aislamiento de <i>S. aureus</i> con resistencia inducible a clindamicina.	Cualitativa Nominal.	1= No. 2= Si.
Antibiótico inicial.	Esquema antibiótico empírico previo al resultado.	Antibiótico(s) administrados al ingreso por infección de tejidos blandos.	Cualitativa Nominal.	1= Cefalosporinas. 2= Penicilinas. 3= Lincosamida. 4= Sulfonamidas. 5= Aminoglucósido.
Número de cambios de antibióticos.	Cantidad de modificaciones al esquema antibiótico.	Total de esquemas antibióticos administrados hasta la resolución o egreso.	Cualitativa Continua.	0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.
Antibiótico final.	Esquema antibiótico a su egreso o último a su resolución.	Grupo de antibiótico(s) administrados al egreso o resolución de la infección de tejidos blandos por <i>S. aureus</i> con	Cualitativa Nominal.	1= Penicilinas. 2= Quinolonas. 3= Cefalosporinas. 4= Lincosamida. 5= Sulfonamidas. 6= Macrólidos. 7= Aminoglucósidos



“Staphylococcus aureus con resistencia inducible a clindamicina causante de infección de tejidos blandos, en el Hospital para el Niño Poblano”.



		resistencia inducible a clindamicina.		8= Glucopéptidos.
--	--	---------------------------------------	--	-------------------



H.- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

En base a los aislamientos de *S. aureus* con resistencia inducible a clindamicina, se realizó la búsqueda de los pacientes y expedientes de hospitalización y consulta externa del Hospital para el Niño Poblano, para identificar las variables demográficas y clínicas.



I.- CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre		Edad	Expediente
Género	1= Femenino 2= Masculino	Lugar de residencia	1= Rural 2= Urbano
Diagnóstico nutricional	1= Normal 2= Sobrepeso u obesidad 3= Desnutrición	Patología de base	1= Oncológica. 2= Infecciosa. 3= Ninguno. 4= Neurológico. 5= Inmunológico. 6= Metabólico.
Motivo de atención medica	1= Infección de tejidos blandos 2= Otro	Estancia hospitalaria.	1= Mayor a 10 días. 2= Menor a 10 días.
Sitio de infección de tejidos blandos.	1= Cabeza. 2= Cuello. 3=Abdominopélvica. 4= Extremidades.	Área de atención médica.	1= Urgencias 2= Hospitalización cirugía 3= Medicina Interna 4= Nefrología 5= Unidad de Cuidados Intensivos neonatales 6= Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos 7= Oncología 8= Consulta externa
Resolución.	1= Curación. 2= Complicación.	Aislamiento en otro cultivo.	1= No. 2= Si.
Tratamiento empírico con clindamicina.	1= No. 2= Si.	Modificación del tratamiento con resultado de cultivo.	1= No. 2= Si.



Controles posteriores de cultivos.	1= No. 2= Si.	Cultivo de control negativo.	1= No. 2= Si.
Antibiótico inicial.	1= Cefalosporinas. 2= Penicilinas. 3= Lincosamida. 4= Sulfonamidas. 5= Aminoglucósido.	Número de cambios de antibióticos.	0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.
Antibiótico final.	1= Penicilinas. 2= Quinolonas. 3= Cefalosporinas. 4= Lincosamida. 5= Sulfonamidas. 6= Macrólidos. 7= Aminoglucósidos 8= Glucopéptidos.		



J.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	2016						2017						
	Nov- Dic	Ene- Feb	Mar- Abr	May- Jun	Jul- Ago	Sep- Oct	Nov- Dic	Ene- Feb	Mar- Abr	May- Jun	Jul-Ago	Sep- Oct	Nov- Dic
DETERMINACION DEL PROBLEMA DE ESTUDIO	X												
REVISIÓN BIBLIOGRAFICA	X												
ELABORACION Y PRESENTACION DEL PROTOCOLO	X	X											
ELABORACION DEL MARCO TEORICO		X											
REVISIÓN DE EXPEDIENTES			X	X	X	X	X	X	X				
LLENADO DE CEDULAS DE INFORMACION			X	X	X	X	X	X	X	X			
PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION			X	X	X	X	X	X	X	X	X		
ANALISIS E INTERPRETACION DE DATOS											X	X	
FORMULACION DE CONCLUSIONES												X	X
REDACCION DEL INFORME FINAL												X	X
SUSTENTACION DEL INFORME FINAL													X

K.- ANÁLISIS DE DATOS

Las variables cuantitativas se analizaron mediante estadística descriptiva.

Las variables cualitativas se presentaron mediante gráficas, cuadros y porcentajes.



6.- RECURSOS

A.- RECURSOS HUMANOS

Dra. Ana Itzel Del Valle Morales, Médico residente de pediatría.

ASESORES:

M.C. Zita Gutiérrez Cázarez, Microbióloga HNP.

Dra. Lucía Pérez Ricárdez, Médico Infectóloga Pediatra.

B.- RECURSOS MATERIALES

Computadora, programa Excel, programa SPSS, sistema del Hospital para el Niño Poblano, discos de cultivo.

C.- FINANCIAMIENTO

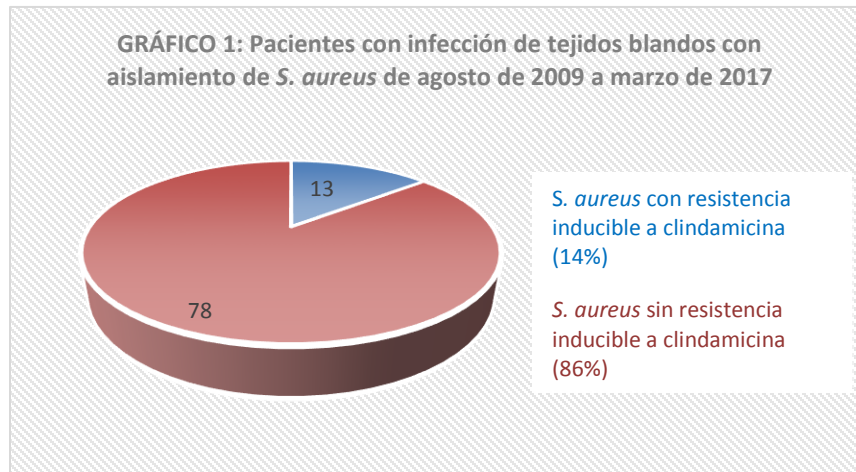
Propios de los investigadores.



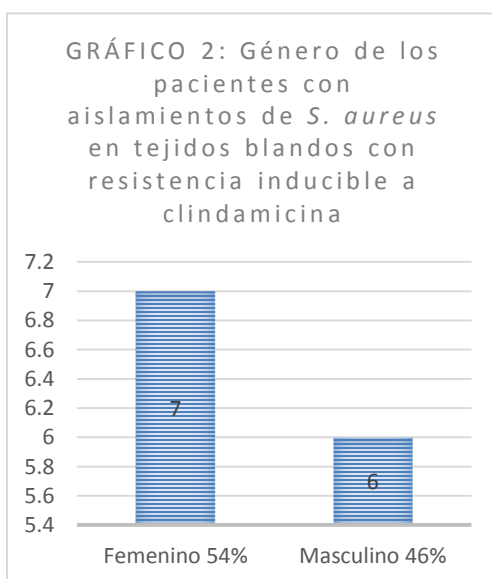
7.- ASPECTOS ÉTICOS

En virtud de que el estudio es observacional descriptivo, los aspectos bioéticos contemplados son: la autorización del comité de ética del Hospital sede de este estudio; lo estipulado en el Reglamento de la Ley general de Salud en Materia de Investigación en Salud. Título segundo, capítulo 1, artículo 17, fracción II (Diario oficial de la Federación del 19 de Octubre de 1983); y tomando como base los principios básicos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Guía de recomendaciones para los médicos, biomédica en las personas). Adoptada por la 18 asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio de 1964, reformada por la 29 asamblea Médica Mundial; Tokio, Japón, Octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre de 1989.

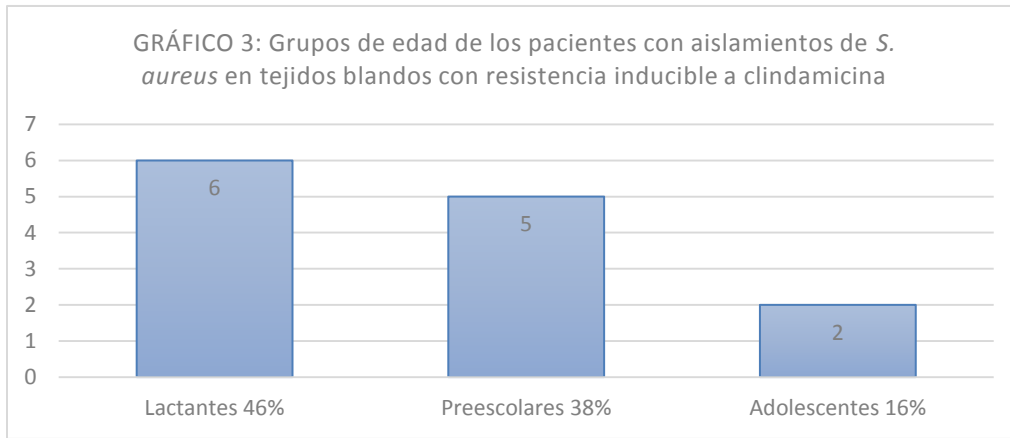
8.- RESULTADOS



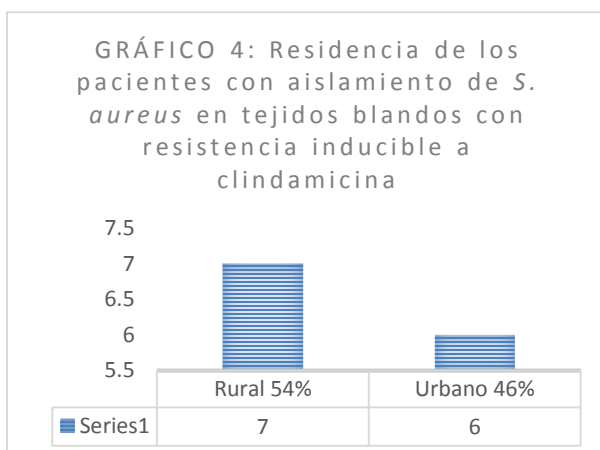
En el periodo de agosto de 2009 a marzo de 2017, se recuperaron 96 cepas de *S. aureus* de 91 pacientes con infección de tejidos blandos. 13 de esas cepas presentaron resistencia inducible a clindamicina, mismas que se recuperaron de 13 pacientes, arrojando una frecuencia del 14% en el Hospital para el Niño Poblano (Gráfico 1).



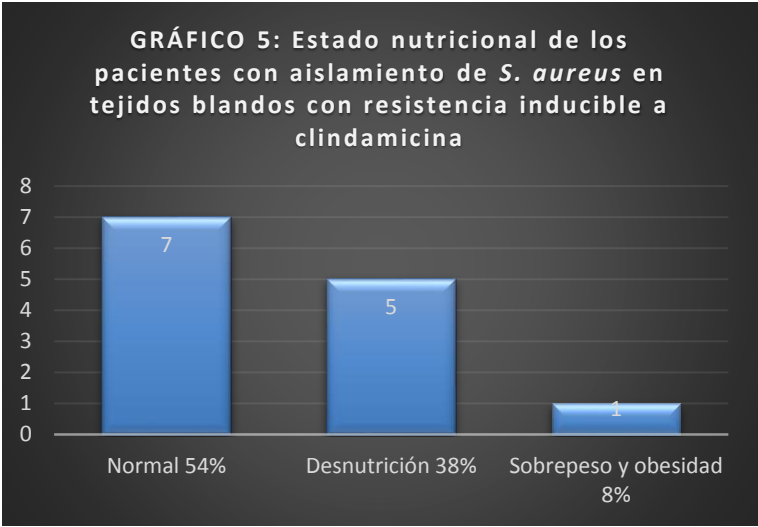
Con respecto a las características demográficas, de los pacientes con infección de tejidos blandos, de los cuales el agente etiológico fue *S. aureus* con resistencia inducible a clindamicina, nos mostraron predominio en el género femenino en el 54%, (Gráfico 2).



La frecuencia de presentación de acuerdo al grupo de edad: lactantes (menores a 2 años) 6 pacientes (46%), preescolares (2 años – 5 años 11 meses) en 5 pacientes (38%), escolares (6 años – 11 años 11 meses) ningún paciente, adolescentes (12 años a 17 años 11 meses) en 2 pacientes (16%) (Gráfico 3).

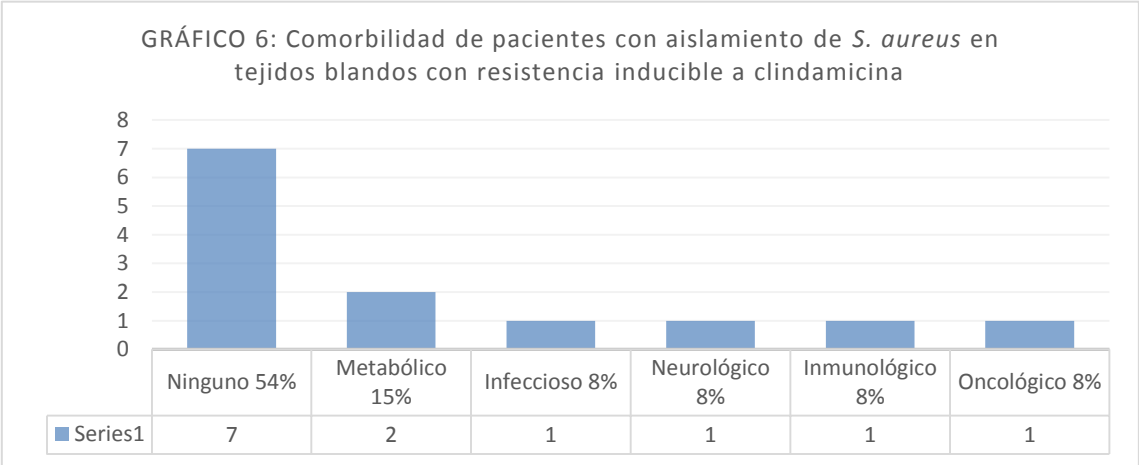


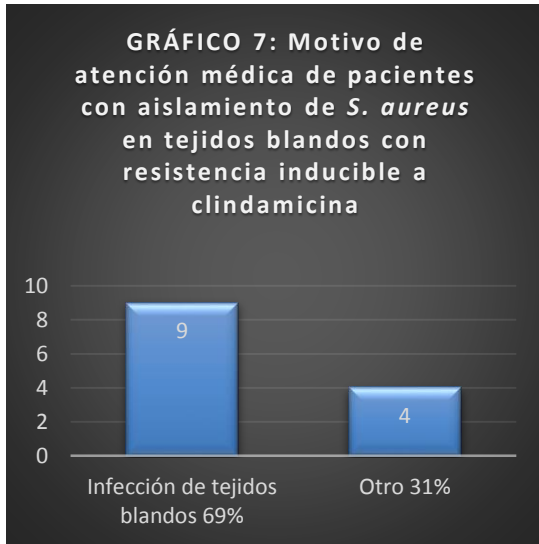
El lugar de residencia fue predominantemente en área rural 54% (Gráfico 4).



Con respecto al estado nutricional, existe una frecuencia mayor de los pacientes con un estado nutricional normal (Gráfico 5).

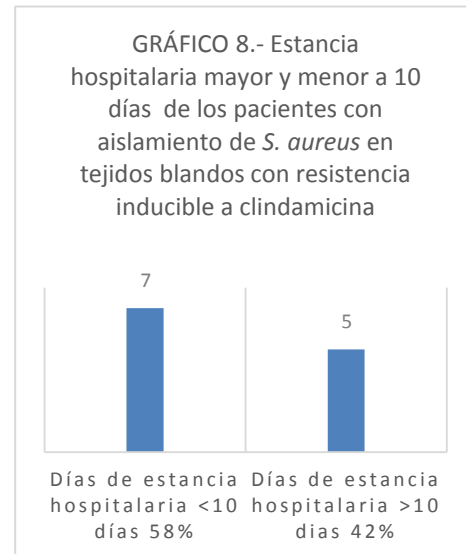
6/7 pacientes mostraron comorbilidades como lo muestra el gráfico 6.



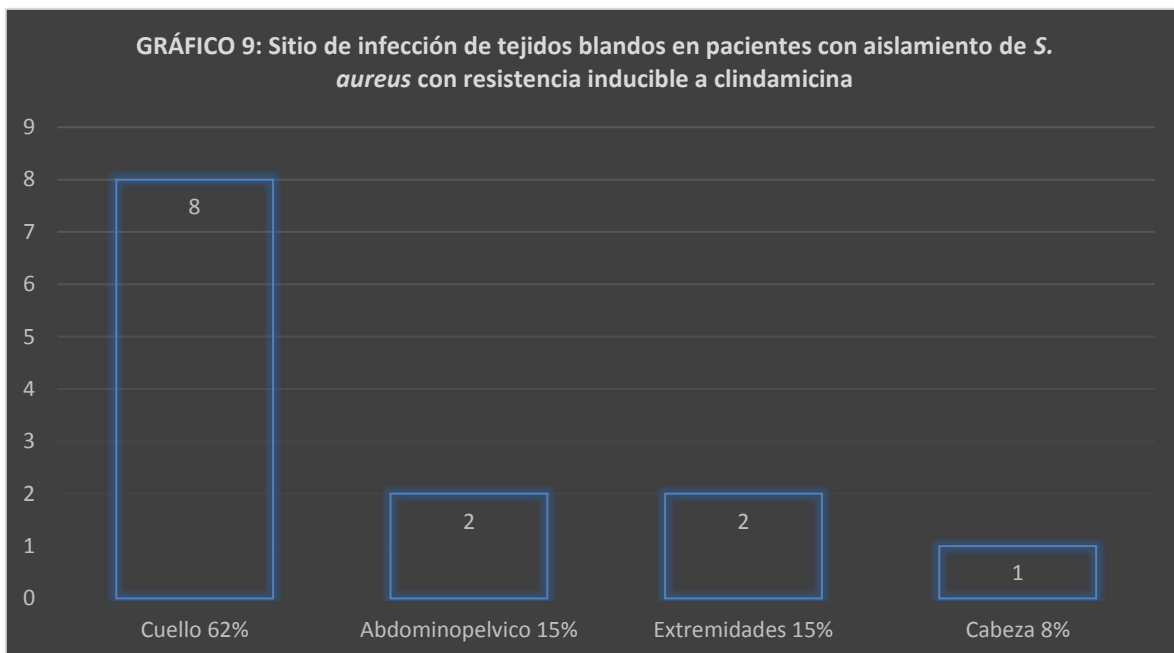


En 9 individuos el motivo de la atención médica fue la infección de tejidos blandos (69%) y en 4 individuos, se presentó la infección como complicación de la evolución de su padecimiento primario. (31%) (Gráfico 7).

De los 13 pacientes de esta muestra, 1 se valoró en la consulta externa, 12 pacientes estuvieron hospitalizados, 42% con estancia hospitalaria prolongada, con un rango de hospitalización en general de 1 a 77 días. (Gráfico 8).

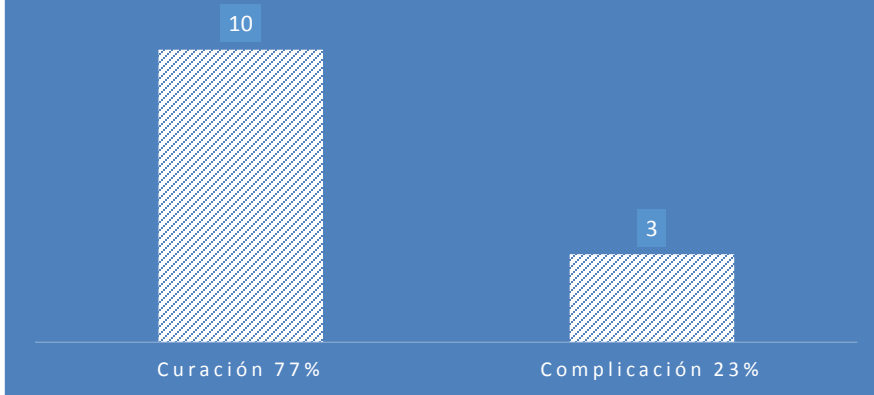


Con respecto a los sitios de infección, predominaron las infecciones cervicales en 62% (Gráfico 9).



12 de los pacientes ameritaron manejo hospitalario, todos ellos ingresaron al área de urgencias, derivándose a 6 de los pacientes al servicio de medicina interna, 2/12 pacientes, presentaron complicaciones graves que requirieron estancia en la unidad de cuidados intensivos y 1 paciente con estancia en el servicio de oncología.

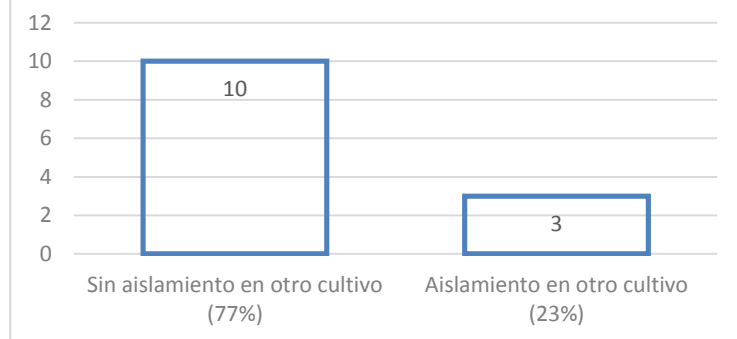
GRÁFICO 10.- Evolución de los pacientes con aislamiento de *S. aureus* en tejidos blandos con resistencia inducible a clindamicina



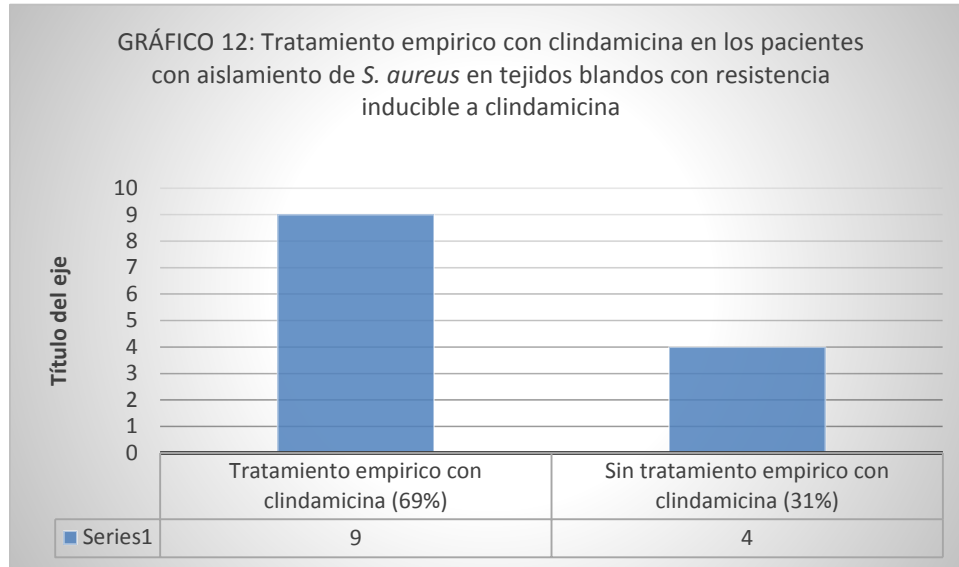
El 77% de los pacientes (10) tuvieron una evolución favorable y se egresaron por mejoría, 3 de ellos (23%) presentaron complicación relacionada con el proceso infeccioso (Gráfico 10).

Sólo en 3 pacientes (23%) el *S. aureus* se recuperó en otro tipo de cultivo (hemocultivo central, hemocultivo periférico, cultivo de aspirado bronquial o urocultivo), el resto no se reportó aislamiento o no se tomaron otros cultivos (Gráfico 11).

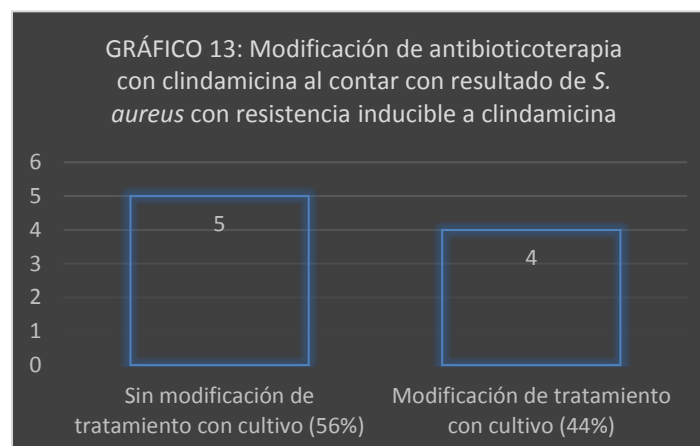
GRÁFICO 11: Aislamiento de *S. aureus* en otro cultivo (hemocultivo periférico, hemocultivo central, cultivo de aspirado bronquial) de los pacientes con aislamiento de *S. aureus* en tejidos blandos con resistencia inducible a clindamicina



9/13 de los pacientes (69%) se les administro tratamiento empírico inicial con clindamicina, mientras el 31% (4 pacientes) iniciaron antibioticoterapia diferente a este (Gráfico 12).



De los 9 pacientes con tratamiento empírico con clindamicina, 4 pacientes (44%) hubo modificación del antibiótico al contar con el resultado del aislamiento, mientras que en 5 pacientes (56%) no se modificó a pesar de reportarse dicha resistencia (Gráfico 13).



Se registró que los cambios de antibióticos fueron muy frecuentes en un promedio de 1.5, con una mediana de 1 y un rango de 0-6, no se consignó la causa.



Solo en el 23% se realizó cultivo de control posterior al tratamiento y en todos estos casos el resultado fue negativo.

Con respecto a las cepas de resistencia inducible a clindamicina, el 100% fueron sensibles a oxacilina, vancomicina y trimetoprim con sulfametoxazol.



9.-DISCUSIÓN

El mecanismo de resistencia inducible a clindamicina en las cepas de *S. aureus* causantes de infecciones de tejidos blandos en el Hospital para el Niño Poblano presentó en el estudio realizado con una frecuencia del 14%, mecanismo que es de suma importancia conocerlo, ya que de no sospecharlo, puede llevar a fallas terapéuticas.

Clindamicina es un antibiótico ampliamente utilizado para tratar infecciones estafilocócicas complicadas y no complicadas, en particular de niños (35). Sin embargo, se ha descrito resistencia a esta antibiótico a pesar de sus ventajas terapéuticas. Estudios recientes (15), indican que esta falla al tratamiento puede ocurrir en el caso de la resistencia inducible a clindamicina, un mecanismo de resistencia en que la exposición a un inductor realiza una metilación del sitio de unión de los antibióticos del grupo MLSB.

El CLSI recomienda el uso de una prueba simple de laboratorio, el disco-D, para diferenciar los aislamientos que tengan un alto potencial genético para convertirse en resistentes durante la terapia con clindamicina (aquellos con genes *erm*) de aquellos con bajo potencial genético para volverse resistentes (16).

En la literatura se ha reportado los genes *erm A* y *erm C*, donde se informa al gen *erm C* con mayor potencialidad para desarrollar resistencia inducible a clindamicina, pero ambos genes in vitro desarrollan un disco D positivo, este dato apoya a que en nuestro estudio los pacientes que continuaron con clindamicina a pesar del reporte con resistencia inducible a este antibiótico, hayan mejorado clínicamente.

Esto abre un campo de oportunidad para la investigación genética para realizar la tipificación molecular en las cepas recuperadas de los pacientes con infecciones de tejidos blandos atendidos en el Hospital para el Niño Poblano.

Es relevante conocer la resistencia a meticilina en esta investigación, ya que en la literatura el mayor porcentaje de resistencia inducible a clindamicina se presenta en las cepas meticilino resistentes, convirtiéndolas en microorganismos multirresistentes. En contraste, en nuestro estudio, las cepas de *S. aureus* de infecciones de tejidos blandos con resistencia inducible a clindamicina, en su totalidad, son meticilino sensibles, reflejando en nuestro medio el buen uso de los antibióticos en pacientes con infecciones por estos microorganismos.



A nivel mundial se reportan frecuencias de resistencia inducible a clindamicina en cepas de *S. aureus* meticilino-sensible entre 4.28% hasta el 34.61% (38, 39, 40) y en nuestro Hospital reportamos una frecuencia del 14% de resistencia inducible a clindamicina en las cepas de *S. aureus* meticilino sensible, similar a la obtenida en la India del 15.38% (41).

Durante la revisión bibliográfica, observamos que de primera instancia se reporta la sensibilidad o resistencia a meticilina asociada a la resistencia inducible a clindamicina, la razón de esta información es que la resistencia a meticilina es sinónimo de resistencia a todos los betalactámicos, incluyendo penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos (36), y por lo tanto reducción de las opciones terapéuticas en dichas cepas. La resistencia a meticilina en general se reporta hasta del 88% en países como Irán (37). Cabe mencionar que si bien presentamos la resistencia inducible a clindamicina en nuestro hospital, la meticilino resistencia está ausente en nuestras cepas, por lo tanto los pacientes infectados con este tipo de microorganismos tienen amplias opciones antibióticas, ya que el total de ellas son sensibles a oxacilinas, sulfametoxazol y vancomicina.

Debido a una frecuencia media de resistencia inducible a clindamicina y sus múltiples ventajas como antibiótico, la clindamicina en nuestra región, aun es una opción terapéutica aceptable para infecciones de tejidos blandos con sospecha de *S. aureus*, sin embargo es prioridad tomar cultivos de muestras de estos enfermos, y en caso de no contar con este recurso, sospechar la resistencia inducible a clindamicina en los pacientes que no presenten mejoría clínica.

En las unidades que conforman la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) en México se reporta 2.3% de infecciones de tejidos blandos en hospitales pediátricos, en el mismo informe, se describe como microorganismo causal de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) al *S. aureus* en 7% de los casos del 2015 y *S. aureus* como agente etiológico de infecciones de piel y tejidos blandos en la población general, ocupa un 3er lugar con una frecuencia de 10.3%. En los servicios pediátrico y neonatal donde se realizó aislamiento de *S. aureus*, se obtuvo una resistencia a clindamicina del 26.7% (42).

La mayoría de los estudios están enfocados exclusivamente a las cepas y los patrones de sensibilidad y resistencia, sin describir los datos clínicos, evolución, manejo y resolución de los pacientes enfermos por dichos microorganismos, situación que estudiamos en nuestra



investigación, ya que incluimos características clínicas de los pacientes infectados con estas cepas.

Cabe mencionar que dentro de los factores demográficos, el grupo de edad más afectado fueron los lactantes, en 46%, e igualmente los que presentaron un mayor porcentaje de curación: 38% de los afectados. De los pacientes que presentaron complicaciones, el 67% fueron clasificados con desnutrición, siendo el estado metabólico la situación que se relacionó con posibilidad de gravedad.

Con respecto a los pacientes que presentaron complicaciones, fueron aquellos con estancias hospitalarias más prolongadas, con hasta 77 días de hospitalización, además encontramos que los pacientes complicados fueron sometidos al mayor número de cambios de antibióticos, con las repercusiones que conlleva esta situación: comorbilidades, estancias prolongadas e incremento de costes económicos y sociales.

El definir las características clínicas que se relacionaron con complicaciones en este trabajo, será de gran apoyo local y regional, para el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes en quienes sospechemos infección de tejidos blandos por *S. aureus*.

En nuestro hospital, someter a pruebas de susceptibilidad a todos los *S. aureus* causantes de enfermedad (incluida la prueba disco D) fue esencial para identificar los patrones de resistencia, esta información nos orientó al cambio de antimicrobiano en un 44%. Por la información reportada con respecto a la potencialidad de resistencia ya mencionada (16), inducimos que el 56% restante en quienes no se les realizó modificación del antibiótico fueran portadores del gen *erm A*, causante de infección con resistencia inducible a clindamicina pero sin grandes repercusiones clínicas. Estas suposiciones abren un nuevo campo de investigación genética en los estafilococos causantes de enfermedad en nuestro Estado.



10.- CONCLUSIONES

En nuestro estudio encontramos que la frecuencia de resistencia inducible a clindamicina recuperada de infecciones de tejidos blandos fue del 14%.

La asociación de meticilino resistencia y resistencia inducible a clindamicina es nula, diferente en su mayoría a lo publicado en la literatura.

Esta débil asociación nos permitirá usar esquema antimicrobiano de espectro reducido en los pacientes que sospechemos cursan con infección de tejidos blandos por *S. aureus*.

Nuestra tesis es una de las pocas investigaciones que han reportado características clínicas de los pacientes afectados por estas cepas, los hallazgos al incluir estas características serán de utilidad, en nuestro centro para definir el abordaje terapéutico y vigilar la evolución.

Realizar la prueba del disco D es un método sencillo, económico, que aporta información sobre la resistencia inducible a clindamicina en las cepas de *S. aureus*, que debe realizarse en todos los centros hospitalarios.



11.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- **Zendejas-Manzo GS.** Microbiología general de *Staphylococcus aureus*: Generalidades, patogenicidad y métodos de identificación. RevBiomed. 2014; 25:129-143.
- 2.- **Velázquez-Meza ME.** Surgimiento y diseminación de *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente. SaludPúblicaMéx. 2005; 47:381-7.
- 3.- **Shopsin B, Kreiswirth BN.** Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Emerging Infect Dis. 2001; 7:323-6.
- 4.- **Bustos-Martínez JA.** *Staphylococcus aureus*: la reemergencia de un patógeno en la comunidad. RevBiomed. 2006; 17:287-305.
- 5.- **Infecciones de piel y partes blandas en pediatría:** Consenso sobre diagnóstico y tratamiento, Arch Argent Pediatr.2014; 112(2):183-191.
- 6.-**Naber C.** *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Epidemiology, Pathophysiology, and Management Strategies. CID 2009:48.
- 7.- **Marcinak JF, Frank AL.** Epidemiology and treatment of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. Expert Rev. Anti-Infect. Ther. 2006; 4:91-100.
- 8.- **Tristan A, Bes M, Meugnier H, Lina G, Bozdogan B, Courvalin P, Reverdy ME, Enright MC, Vandenesch F, and Etienne J.** Global distribution of Pantón-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2006. Emerg. Infect. Dis. 2007; 13:594–600.
- 9.- **Herbert S, Barry P, and Novick RP.** Subinhibitory clindamycin differentially inhibits transcription of exoprotein genes in *Staphylococcus aureus*. Infect. Immun. 2001; 69:2996–3003.
- 10.- **Merino-Díaz L, Cantos de la Casa A, Torres-Sánchez MJ y 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; (2):77-81.
- 11.- **Ardanuy, C.** Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en Gram positivos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.2011; 5-8.
- 12.- **Depardieu F, Podglajen I, Leclercq R, Collatz E, and Courvalin P.** Modes and modulations of antibiotic resistance gene expression. Clin. Microbiol. Rev. 2007; 20:79–114.



- 13.- **Drinkovic D, Fuller ER, Shore KP, Holland DJ, and Ellis-Pegler R.** Clindamycin treatment of *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance. J. Antimicrob. Chemother. 2001; 48:315–316.
- 14.- **Frank AL, Marcinak JF, Mangat PD, Tjhio JT, Kelkar S, Schreckenberger PC, and Quinn JP.** Clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. Pediatr. Infect. Dis. J 2002; 21:530–534.
- 15.- **Siberry GK, Tekle T, Carroll K, and Dick J.** Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. Clin. Infect. Dis. 2003; 37:1257–1260.
- 16.- **Daurel C, Huet C, Dhalluin A, Bes M, Etienne J, Leclerq R.** Differences in Potential for Selection of Clindamycin-Resistant Mutants Between Inducible *erm(A)* and *erm(C)* *Staphylococcus aureus* Genes. Journal of Clinical Microbiology. 2008; 46:546-550.
- 17.- **Kiran K, Santwana V, Divya C.** Inducible Clindamycin Resistance among Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus* from Sub Himalayan Region of India. J. of Clinical and Diagnostic Research. 2015; 9:DC20-23.
- 18.- **Clinical and Laboratory Standards Institute.** Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved standard, Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015:9th ed.M2-A9.
- 19.- **Mensa J et al.** Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. RevEspQuimioter.2013; 26 (Supl. 1):1-84.
- 20.-**Hamilton-Miller JMT, Shah S.** Patterns of phenotypic resistance to the macrolide-lincosamide-ketolide-streptogramin group of antibiotics in staphylococci. J AntimicrobChemother. 2000; 46:941-9.
- 21.- **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.
- 22.- **Jenssen WD, Thakker-Varia S, Dubin DT, Weinstein MP.** Prevalence of macrolides-lincosamides-streptogramin B resistance and *erm* gene clases among clinical strains of staphylococci and streptococci. Antimicrob Agents Chemother.; 2007; 31:883-8.
- 23.-**Murphy E.** Nucleotide sequence of *ermA*, a macrolide-lincosamide-streptogramin B determinants in *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol. 2005; 162: 633-40.



- 24.- **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 ClinMicrobiol. 2005; 43:1716-21.
- 25.- **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 ClinMicrobiol. 2004; 42:2777-9.
- 26.- **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.
- 27.- **Montoya I et al.** Resistencia inducible a clindamicina en *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente. Rev ChilPediatr 2009; 80 (1): 48-53.
- 28.- **Debasmita Dubey et al.** A report on infection dynamics of inducible clindamycin resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from a teaching hospital in India. Asian Pac. J. Trop. Biomed. 2013; 3(2): 148-153.
- 29.- **Saderi H et al.** Phenotypic and genotypic study of macrolide, lincosamide and streptogramin B (MLSB) resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in Tehran, Iran. Med SciMonit, 2011; 17(2): BR48-53.
- 30.- **Panagea S, Perry JD, Gould FK.** Should clindamycin be used as treatment of patients with infections caused by erythromycin-resistant staphylococci? J AntimicrobChemother. 1999; 44:577-82.
- 31.- **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.
- 32.- **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.
- 33.- **Fokas S, Tsironi M, Kalkani M, Dionysopouloy M.** Prevalence of inducible clindamycin resistance in macrolide-resistant *Staphylococcus spp.* ClinMicrobiol Infect. 2005; 11:337-40.



- 34.- **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.
- 35.- **Dong J, Qui J, Wang J, Li H, Dau X, Zhang Y et al.** Apigenin alleviates the symptoms of *Staphylococcus aureus* pneumonia by inhibiting the production of alpha-hemolysin. FEMS Microbiol Lett, 2013; 338:124-31.
- 36.- **Miranda Novales, M.** Resistencia antimicrobiana del *Staphylococcus aureus* en México. Bol Med Hosp Infant Mex. 2011; 68(4):262-270.
- 37.- **Seifi N, Kahani N, Askari E, Mahdipour S, Naderi NM.** Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates recovered from Mashhad, Iran. Iran J Microbiol. 2012; 4:82-6.
- 38.- **Majhi S, Dash M, Mohapatra D, Mohapatra A, Chayani N.** Detection of inducible and constitutive clindamycin resistance among *Staphylococcus aureus* isolates in a tertiary care hospital, Eastern India. Avicenna J of Med. 2016; 6:75-80.
- 39.- **Mansouri S, Sadeshi J.** Inducible clindamycin resistance in methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* isolated from South East of Iran. Jundishapur J Microbiol. 2014; 7:e11868.
- 40.- **Lyall KD, Gupta V, Chhina D.** Inducible clindamycin resistance among clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. J Mahatma Gandhi Inst Med Sci. 2013; 18:112-5.
- 41.- **Chudasama V, Solanki H, Vadsmiya M, Vegad MM.** Prevalence of inducible resistance of *Staphylococcus aureus* from various clinical specimens by D test in tertiary care hospital. IOSR J Dent Med Sci. 2014; 13:29-32.
- 42.- **Informe anual 2015 Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica.** Dirección general de epidemiología. Secretaría de Salud, México. 2016; 25-55.