

# Fenotipos de resistencia a meticilina, macrólidos y lincosamidas en *Staphylococcus aureus* aislados de un hospital de Valledupar, Colombia

Phenotype Resistance to Methicillin, Macrolides and Lincosamides in *Staphylococcus Aureus*, Isolated in a Hospital in Valledupar, Colombia

Fenótipos de resistência à meticilina, macrolídeos e lincosamidas em *Staphylococcus aureus* isolados de um hospital de Valledupar, Colombia

Gloria Inés Morales Parra MsC<sup>1</sup>, María Cecilia Yaneth Giovanetti MsC<sup>1</sup>, Andrés Zuleta Hernández<sup>1</sup>

Recibido: 13 de septiembre de 2015 • Aceptado: 20 de enero de 2016

Doi: [dx.doi.org/10.12804/revsalud14.02.2016.07](https://doi.org/10.12804/revsalud14.02.2016.07)

Para citar este artículo: Morales-Parra GI, Yaneth-Giovanetti MC, Zuleta-Hernández A. Fenotipos de resistencia a meticilina, macrólidos y lincosamidas en *Staphylococcus aureus* aislados de un hospital de Valledupar. Rev Cienc Salud. 2016;14(2):223-30. doi: [dx.doi.org/10.12804/revsalud14.02.2016.07](https://doi.org/10.12804/revsalud14.02.2016.07)

## Resumen

**Introducción:** las infecciones por *S. aureus* meticilino resistentes son un problema de salud pública por el perfil de multiresistencia que presenta este patógeno. **Objetivo:** determinar el fenotipo de resistencia a meticilina, macrólidos y lincosamidas en cepas de *S. aureus*. **Materiales y métodos:** se analizaron 50 cepas de *S. aureus* aisladas de muestras clínicas de pacientes del Hospital Rosario Pumarejo de López en la ciudad de Valledupar. Las pruebas de susceptibilidad a meticilina, eritromicina y clindamicina se realizaron por los métodos microdilución en caldo y difusión en agar. Se determinó la resistencia a meticilina mediante la técnica agar dilución y la resistencia inducible a clindamicina, con la prueba del D-Test. **Resultados:** la resistencia a meticilina fue del 50 %, se evidenciaron cinco fenotipos en los macrólidos y lincosamidas analizados: el fenotipo con sensibilidad a eritromicina y clindamicina (78 %), fenotipo con resistencia a eritromicina y clindamicina (16 %), que presentan resistencia constitutiva para ambos antimicrobianos MLSBc, liderando los fenotipos de resistencia; el fenotipo con sensibilidad intermedia a ambos antimicrobianos (2 %), el fenotipo con resultado intermedio para eritromicina y sensibilidad a clindamicina (2 %) y el fenotipo con resistencia a eritromicina y sensibilidad a clindamicina (2 %), que presentan resistencia inducible a clindamicina MLSBi, con prueba test D positiva. **Conclusiones:** la resistencia inducible para macrólidos, lincosamidas y streptograminas

<sup>1</sup> Universidad de Santander.

no se detecta usando los test de susceptibilidad antimicrobiana estándar. La no identificación de esta resistencia inducible puede conducir a falla del tratamiento con clindamicina.

*Palabras clave:* resistencia bacteriana, meticilina, macrólidos lincosamidas, MLSBc, MLSBi.

### *Abstract*

*Introduction:* Infections with methicillin-resistant *S. aureus* are a public health problem due to the multi-resistance profile presented by this pathogen. *Objective:* To determine resistance phenotypes to methicillin, macrolides and lincosamides in *S. aureus*. *Materials and methods:* 50 *S. aureus* strains, isolated from patients of the Hospital Rosario Lopez Pumarejo in the city of Valledupar, were analyzed. Susceptibility tests to methicillin, erythromycin and clindamycin were performed using microdilution and agar diffusion methods. Methicillin resistance was determined through agar dilution technique and inducible clindamycin resistance D-Test. *Results:* Methicillin resistance reached 50 %, five phenotypes were established in the analyzed macrolides and lincosamides: phenotype sensitive to erythromycin and clindamycin (78 %); phenotype resistant to erythromycin and clindamycin (16 %) with constitutive resistance for both cMLSB antimicrobials, which lead the resistance phenotypes; phenotype with intermediate resistance to both antimicrobials (2 %); the intermediate result phenotype resistant to erythromycin and clindamycin (2 %); and the RS phenotype resistant to erythromycin and sensitive to clindamycin (2 %) that show inducible iMLSB clindamycin resistance with positive D test. *Conclusions:* The inducible resistance to macrolides, lincosamides and streptogramins is not established through the standard antimicrobial susceptibility test. Not identifying the inducible resistance can lead to clindamycin treatment failure.

*Keywords:* Bacterial resistance, Methicillin, Lincosamides macrolides, cMLSB, iMLSB.

### *Resumo*

*Introdução:* As infecções por *S. aureus* metilino resistentes são um problema de saúde pública pelo perfil de multirresistência que apresenta este patógeno. *Objetivo:* Determinar o fenótipo de resistência à meticilina, macrolídeos e lincosamidas em cepas de *S. aureus*. *Materiais e métodos:* Analisaram-se 50 cepas de *S. aureus* isoladas de amostras clínicas de pacientes do Hospital Rosario Pumarejo de López na cidade de Valledupar, Colômbia. A susceptibilidade à meticilina, eritromicina e clindamicina se realizaram pelos métodos microdiluição em caldo e difusão em ágar. Determinou-se a resistência à meticilina mediante a técnica ágar diluição e a resistência induzível a clindamicina, com a prova D-Test. *Resultados:* A resistência a meticilina foi de 50 %, se evidenciaram cinco fenótipos nos macrolídeos e lincosamidas analisados: o fenótipo com sensibilidade à eritromicina e clindamicina (78 %), fenótipo com resistência à eritromicina e clindamicina (16 %), que apresentam resistência constitutiva para ambos os antimicrobianos MLSBc, liderando os fenótipos de resistência; o fenótipo com sensibilidade intermedia a ambos os antimicrobianos (2 %), o fenótipo com resultado intermédio para a eritromicina e sensibilidade à clindamicina (2 %) e o fenótipo com resistência a eritromicina e sensibilidade à clindamicina (2 %), que apresentam resistência induzível à clindamicina MLSBi, com prova test D positiva. *Conclusões:* A resistência induzível para macrolídeos, lincosamidas e streptograminas não se detecta usando os testes de

susceptibilidad antimicrobiana standard. A não identificação desta resistência induzível pode conduzir à falha do tratamento com clindamicina.

*Palavras-chave:* Resistência bacteriana, meticilina, macrólídeos lincosamidas, MLSBc, MLSBi.

## Introducción

*Staphylococcus aureus* importante patógeno nosocomial y comunitario, es agente causal de infecciones sistémicas y localizadas entre otras bacteriemias asociadas con el catéter venoso central, neumonía por ventilación mecánica, endocarditis, osteomielitis, tracto respiratorio inferior, piel, tejidos blandos, síndrome de choque tóxico, síndrome de la piel escaldada y enfermedades transmitidas por alimentos (1). Las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes (SARM) son un problema de salud pública por el perfil de multiresistencia que presenta este patógeno. El Centro para el Control y prevención de Enfermedades (CDC), en 2013, reporta que en los Estados Unidos las infecciones anuales severas por SARM fueron cerca de 80461 y fallecieron aproximadamente 11285 (2). Macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B (MLSB) son antibióticos usados comúnmente en el tratamiento de las infecciones por estafilococos y, especialmente, para el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos causadas por los SARM (3). El uso continuado de estos antimicrobianos ha ocasionado la aparición de resistencias a estos y, especialmente, al grupo MLSB, que cuenta con las variables de resistencia constitutiva (MLSBc) y que presenta elevado nivel de resistencia a cualquier antimicrobiano de este grupo; y la variable inducible (MLSBi), con resistencia a eritromicina y azitromicina pero con sensibilidad *in vitro* a clindamicina y estreptograminas B (4). Dada la alta patogenicidad, virulencia de este patógeno y su versátil capacidad para generar resistencia a múltiples antibióticos, el objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia de la resistencia

a meticilina, macrólidos y lincosamidas en *S. aureus* aislados en un hospital de la ciudad de Valledupar.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, de corte transversal, durante los meses de abril a julio del año 2013. Se analizaron 50 cepas de *S. aureus* aisladas de pacientes hospitalizados en el Hospital Rosario Pumarejo de López de la ciudad de Valledupar y de los que solicitaron los servicios por consulta externa u hospitalización, para determinar su fenotipo de resistencia a meticilina, eritromicina y clindamicina.

Se utilizó el equipo automatizado MicroScan, para identificar género y especie, y determinar el patrón de susceptibilidad a meticilina por microdilución en caldo. También se realizó el antibiograma por difusión en agar mediante el método de Kirby Bauer. La resistencia a meticilina se tamizó con el antibiótico ceftioxitin (30 µg), el cual es un excelente predictor de la presencia del gen *mecA*. Para el control de calidad se utilizaron las cepas control, *S. aureus* ATCC 25923 *mecA* negativo (halo 23-29 mm) y el *S. aureus* ATCC 43300 (Halo ≤ 21), según requerimientos CLSI-2013 (5).

A las cepas que presentaron el fenotipo resistente o intermedio a meticilina por el método microdilución en caldo, se les realizó el test de *screen* a oxacilina, para lo cual se utilizó agar Mueller Hinton, suplementado con 4 % de cloruro de sodio (NaCl) y 6 µg de oxacilina (no comercial). Se realizó un estriado en forma de S y se incubó a una temperatura de 35 °C por 24 horas. Crecimiento de una o más colonias sobre el estriado o siembra se considera positivo, según criterios del CLSI (5).

Para evaluar la resistencia inducible a clindamicina, se empleó la prueba del D-Test. En una caja de agar Müller-Hinton se colocaron los antibióticos eritromicina (15 µg) y clindamicina (2 µg) separados por una distancia de 15-20 mm centro-centro. Después de 18-24 horas de incubación a 35 °C, se interpretaron los resultados: el aplanamiento de la zona de inhibición alrededor del disco de clindamicina proximal al antibiótico eritromicina (D en forma de zona de inhibición) indica un fenotipo de resistencia inducible, y la resistencia a eritromicina y a clindamicina indica un fenotipo de resistencia constitutivo.

El análisis estadístico se realizó con el programa Excel, los datos se incorporaron a esta base de datos para ser analizados. Todos los procedimientos referenciados anteriormente se realizaron siguiendo los lineamientos estipulados por el CLSI-2013 (5).

### Resultados

Los aislamientos de *Staphylococcus aureus* obtenidos procedían de muestras de heridas (76 %), abscesos (12 %) y secreciones varias (12 %). Las cepas de *S. aureus* sensibles a la meticilina fueron 25 (50 %), y su procedencia era: 13 de consulta externa (26 %) y 12 de cirugía (24 %). Las cepas analizadas de *S. aureus* presentaron una resistencia a meticilina del 50 %, liderando también los servicios de consulta externa y cirugía con un 12 % cada uno, 8 hospitalizaciones en diferentes servicios (16 %) y 5 urgencias (10 %). Los aislamientos de SARM a partir de muestras de heridas también ocuparon el primer lugar, fueron 15 (30 %), 6 secreciones varias (12 %) y 4 abscesos (8 %).

Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana evidenciaron cinco fenotipos en los macrólidos y lincosamidas analizados: el fenotipo S-S con sensibilidad a eritromicina y clindamicina (78 %) fue encontrado en mayor proporción; seguido del fenotipo R-R con resistencia a eritromicina y clindamicina (16 %),

que evidencia la resistencia constitutiva para ambos antimicrobianos (MLSBC); el fenotipo I-I con sensibilidad intermedia a ambos antimicrobianos (2 %); el fenotipo I-S con resultado intermedio para eritromicina y sensibilidad a clindamicina (2 %) y el fenotipo R-S con resistencia a eritromicina y sensibilidad a clindamicina (2 %), que presentó resistencia inducible a clindamicina (MLSBi), guardando correlación la prueba test D positiva (tabla 1) y el sistema automatizado MicroScan. Todas las cepas que presentaron los fenotipos MLSBC y MLSBi tenían resistencia conjunta a la meticilina; la procedencia del fenotipo constitutivo era de consulta externa con el 12 % y de hospitalización con un 4 %, y el fenotipo inducible con frecuencia del 2 % procedía de hospitalización; la muestra predominante para ambos fenotipos fue herida quirúrgica.

El fenotipo de mayor prevalencia fue el que presentó sensibilidad a eritromicina y clindamicina; sin embargo, es importante señalar que para confirmar la susceptibilidad al grupo, estas cepas deben ser sometidas a caracterización genotípica del transposon Tn554 responsable de la resistencia inducida al complejo MLSB23 (4).

Tabla 1. Fenotipos de resistencia a eritromicina y clindamicina observados en *S. aureus*

Antimicrobianos	Porcentaje %
Eritromicina: sensible Clindamicina: sensible	78 % (39)
Eritromicina: resistente Clindamicina: resistente	16 % (8)
Eritromicina: intermedio Clindamicina: intermedio	2 % (1)
Eritromicina: intermedio Clindamicina: sensible	2 % (1)
Eritromicina: resistente Clindamicina: sensible	2 % (1)
TOTAL	100 % (50)

## Discusión

*Staphylococcus aureus* es considerada una bacteria potencialmente patógena para el humano a nivel mundial. En los últimos años se ha registrado un aumento progresivo de la resistencia a meticilina en *S. aureus*, antibiótico de primera elección para el tratamiento de las infecciones causadas por este patógeno, lo que constituye un problema de salud pública asociado con mayor morbimortalidad, días de hospitalización y costos. El alto grado de resistencia a meticilina en *S. aureus* obtenido en esta investigación (50 %) concuerda con lo referenciado por otros investigadores (3, 6-10). Si bien, es cierto que el aumento de la resistencia a este antibiótico es debido a la presión selectiva y el uso indiscriminado e irracional que se le ha dado a este antimicrobiano, las instituciones prestadoras de salud deberían determinar periódicamente la frecuencia del *S. aureus* meticilino resistente, para así establecer pautas locales del manejo de los antibióticos anti-SARM.

La alta frecuencia de aislamientos en consulta externa, probablemente puede deberse a que la epidemiología de este patógeno ha cambiado en los últimos años, ya que un porcentaje muy importante de casos de *S. aureus* ocurren en pacientes no hospitalizados pero que han tenido un estrecho contacto con el sistema sanitario, donde probablemente adquirieron el microorganismo (11). La frecuencia relativamente alta de aislamientos en heridas quirúrgicas es equivalente en otros trabajos y se puede deber al tipo de cirugía practicada y a la ausencia del mecanismo de barrera que ofrece la piel con la consecuencia de colonización-infección de la flora bacteriana cutánea, lo cual conlleva a la colonización e infección por este patógeno que hace parte de la biota normal del cuerpo humano y aprovecha las condiciones críticas de los pacientes hospitalizados para

causar infecciones severas, razón por la cual las heridas se vuelven un reservorio óptimo para el desarrollo y la proliferación de este microorganismo (12-15).

Algunos estudios establecen la diseminación de los clones de SARM en Colombia y otros países de América Latina, donde informan la presencia del clon USA300, generalmente asociado con SARM en la comunidad (SCC*mecIV* variante ST8), pero fueron aislados en muestras de pacientes hospitalizados (16, 17). Es muy importante realizar en estudios posteriores la caracterización genotípica de las cepas de SARM para establecer los clones locales, compararlos con los nacionales e internacionales, lo que contribuiría con el conocimiento de la epidemiología molecular local y nacional.

La clindamicina es el antibiótico ideal para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos causadas por SARM. La variable constitutiva (MLSBc) presenta un elevado nivel de resistencia a cualquier antimicrobiano del grupo MLSB; en este estudio se encontró una frecuencia superior a las referenciadas por otros autores y prevalencias muy inferiores a los reportados en otras investigaciones (18-24). Se encontró una frecuencia del 2 % de resistencia inducible a clindamicina (MLSBi), algunos autores presentan resultados similares a este estudio, mientras que otros trabajos difieren con porcentajes mayores para este fenotipo de resistencia (4, 18, 19, 22, 24-27).

Las cepas que presentaron los fenotipos MLSBc y MLSBi tenían resistencia conjunta a la meticilina, la mayor procedencia se encontró en consulta externa, siendo equivalente la frecuencia y la procedencia en un estudio realizado en Perú, pero difiere con otros autores, donde predominó el área de hospitalización y las frecuencias de los fenotipos MLSB son superiores cuando se comparan con este trabajo (3, 4, 9, 23).



Es bien sabido que el fenotipo MLSBc, generalmente, no representa un problema para el tratamiento, ya que su fenotipo *in vitro* siempre será resistente, caso contrario de la variante inducible (MLSBi), la cual presenta sensibilidad *in vitro*; pero cuando el patógeno entra en contacto con el antibiótico clindamicina en un proceso infeccioso, pueden aparecer mutantes con resistencia constitutiva a este antimicrobiano. Algunos autores sugieren que la clindamicina no debería utilizarse en el tratamiento de las infecciones por estafilococos con resistencia inducible a la clindamicina, para evitar la aparición de mutantes con resistencia constitutiva, lo que aumenta la frecuencia de los fracasos terapéuticos (28, 29). Por lo tanto, las cepas con el fenotipo de resistencia a clindamicina se deberían reportar como resistentes para evitar el uso de este antibiótico y controlar la aparición de resistencias constitutivas y/o fracasos terapéuticos.

La técnica del D-test presenta sensibilidad y especificidad cercana al 100 %, al ser comparada con estudios de genotipificación, siendo el Gold estándar para la identificación de las cepas que presentan resistencia inducible a clindamicina (27, 30). La buena correlación entre los métodos fenotípicos (microdilución en caldo y prueba del D-test) permiten inferir el mecanismo de resis-

tencia a eritromicina y clindamicina, instaurar el tratamiento antimicrobiano más adecuado, así como apreciar las diferencias epidemiológicas en su distribución, lo que evita la diseminación local de clones de resistencia (11).

El alto porcentaje de *S. aureus* meticilino resistente que se detectó en la institución donde se realizó este trabajo y dado el impacto clínico y terapéutico que representa el aumento de las cepas SARM con resistencia agregada a la clindamicina, especialmente con la variante inducible (MLSBi), la cual presenta sensibilidad *in vitro*, y, aunque la resistencia inducible a clindamicina en este estudio fue baja, se debe implementar de forma obligatoria la prueba de rutina de inducción a este fenotipo por el método de disco (D-test) para evitar fracasos terapéuticos, la diseminación de *S. aureus* multiresistentes en el ámbito nosocomial y comunitario. Este trabajo contribuyó a la toma de conciencia de otras opciones terapéuticas de los pacientes, lo que permitió actualizar la Guía de uso de antibióticos, con esto se posibilitará un tratamiento exitoso de las infecciones en piel y tejidos blandos causadas por MRSA con resistencia inducible a la clindamicina. Es importante recalcar la necesidad de vigilancia clínica y epidemiológica que detecte un incremento significativo de estas resistencias.

## Referencias

1. Castañón-Sánchez CA. Patogenia molecular de *Staphylococcus aureus*. Evid Med Invest Salud. 2012; 5(3):79-84.
2. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.
3. Lall M, Sahni AK. Prevalence of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples. Med J Armed Forces India. 2014; 70(1):43-47.
4. Tamariz-Ortiz JH, Cruz-Quintanilla J, Atencia-Porras A, Figueroa-Tataje J, Horna-Quintana G, Guerra-Allison H, et al. Resistencia a clindamicina inducida por eritromicina en *Staphylococcus aureus* aislados de tres hospitales de Lima, Perú. Acta méd. Peruana. 2009; 26(1):12-16.

5. Clinical Laboratory Standardization Institute Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing. Nineteenth Informational Supplement. CLSI Document M100-S23. Table 2C. Supplement table 1. 2013; 33(1):80-81.
6. Pérez N, Pavas N, Rodríguez EI. Resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antibióticos en un hospital de la Orinoquía Colombiana. *Infectio*. 2010; 14(3):167-173.
7. Mariem JJ, Ito T, Zhang M, Jin J, Li S, Boutiba B, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant Pantone-valentine leukocidin positive *Staphylococcus aureus* clones disseminating in Tunisian hospitals and in the community. *Rev. BMC Microbiology*. 2013; 13(2):2-8.
8. Guzmán-Lista M, Lozada-Oca RA. Detección de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes aislados de pacientes con infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad. *Rev. Soc. Ven. Microbiol*. 2007; 27(1):349-363.
9. Perazzi B, Camacho M, Bombicino K, Flores Z, Vay C, Famiglietti A. *Staphylococcus aureus*: nuevos y antiguos antimicrobianos. *Rev. Argent. Microbiol*. 2010; 42(3):199-202.
10. Merino-Díaz L, Cantos de la Casa A, Torres Torres-Sánchez M, Aznar J. Detección de resistencia inducible a clindamicina en aislados cutáneos de *Staphylococcus* spp. por métodos fenotípicos y genotípicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25(2):77-81.
11. Baños-Rodríguez Á. Microorganismos multirresistentes, ¿adquisición nosocomial o comunitaria? *Rev Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004; 22(9):505-6.
12. Castellano-González MJ, Perozo-Mena AJ, Vivas-Vega RL, Ginestre-Pérez MM, Rincón-Villalobos GC. Tipificación molecular y fenotípica de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SAMR) en un hospital universitario. *Rev. Chil. Infectol*. 2009; 26(1):39-48.
13. Almeida E, Da Costa A, Gir E, Pimenta E, Vanzato I. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* na saliva de trabalhadores de saúde. *Colomb Méd*. 2011; 42(2):10-16.
14. Pérez-Tapia AG, Sánchez-Vázquez M, Bautista M, Mendosa-Charcas DC, Fragoso-Morales R, Velarde LE, et al. Prevalencia de infección de herida quirúrgica, causas y resistencia a los fármacos en el Hospital General de Zona núm. 2 del IMSS, San Luis Potosí. *Rev Esp Méd Quir*. 2012; 17(4):261-265.
15. Anodal M, Gardella N, Merola G, Mollerach M, Rodríguez L, Schijman M, et al. Infecciones de piel y partes blandas por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente de la comunidad. Análisis molecular y genético. *Rev. Dermatol. Argent*. 2012; 18(3):213-220.
16. Ocampo AM, Vélez NA, Robledo J, Jiménez JN. Cambios a lo largo del tiempo en la distribución de los complejos de clones dominantes de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en Medellín, Colombia. *Biomédica*. 2013; 34(1):34-40.
17. Reyes J, Rincón S, Díaz L, Panesso D, Contreras GA, Zurita J, et al. Dissemination of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), USA300 Sequence Type 8 Lineage in Latin-America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious JIDI*. 2009; 49(12):1861-1867.
18. Prabhu K, Sunil R, Venkatakrishna R. Inducible Clindamycin Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolated from Clinical Samples. *J Lab Physicians*. 2011; 3(1):25-27.
19. Vineeta M, Sachin K, Siddique ME. Prevalence of inducible clindamycin resistance among clinical isolates of *Staphylococcus aureus* detected by phenotypic method: A preliminary report. *J Infect Dis Immun*. 2013; *Rev Esp Méd Quir* 5(1):10-12.
20. Patil NR, Mali US, Kulkarni SA, Ghorpadeand MV, Mane V. Detection of inducible clindamycin resistance among clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in a tertiary care hospital. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci*. 2014; 3(9):689-694.

21. Ghogare HS, Hatkar SS, Bansal MP. Phenotypic Detection of Inducible Clindamycin Resistance among the Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus* by Using D-Test. IJHSR. 2014; 4(3):149-153.
22. Durmaz S, Kiraz A, Toka T, Perçin D. Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B Resistance Phenotypes in *Staphylococcus aureus*. Eur J Gen Med. 2014; Diseases Society of America 11(4):217-220.
23. Motamedifar M, Ebrahim HS, Mansury D. Patterns of Constitutive and Inducible Clindamycin Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolated from Clinical Samples by D-test Method, Shiraz, Southwest of Iran. GMJ. 2014; 3(4):216-21.
24. Sandrea-Toledo LB, Piña-Reyes EJ, Paz-Montes A, Torres-Urdaneta EL. Determinación de la resistencia a meticilina y eritromicina de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en un hospital del estado Zulia. Rev Soc Ven Microbiol. 2012; 32(2):88-94.
25. Uzunović S, Ibrahimagić A, Kamberović F, Kunarac M, Michelle I, Rijnders A. Inducible clindamycin resistance in methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of inpatient, outpatient and healthy carriers in Bosnia and Herzegovina. Med Glas (Zenica) 2013; 10(2):217-224.
26. Juyal D, Shamanth A, Pal S, Sharma MK, Prakash R, Sharma N. The Prevalence of Inducible Clindamycin Resistance Among Staphylococci in a Tertiary Care Hospital – A Study from the Garhwal Hills of Uttarakhand, India. J Clin Diagn Res. 2013; 7(1):61-5.
27. Montoya CI, Mira OM, Álvarez AI, Cofre GJ, Cohen VJ, Donoso WG et al. Resistencia inducible a clindamicina en *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. Rev. Chil. Pediatr. 2009; 80(1):48-53.
28. 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(3):1222-4.
29. 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.
30. O'Sullivan MBN, Cai Y, Kong F, Zeng X, Gilbert GL. Influence of Disk Separation Distance on Accuracy of the Disk Approximation Test for Detection of Inducible Clindamycin Resistance in *Staphylococcus* spp. J Clin Microbiol. 2006; 44(11):4072-4076.