

¿Qué hay de nuevo en la resistencia bacteriana a los antimicrobianos?

Jesús Oteo y Juan Ignacio Alós

Servicio de Microbiología. Hospital de Móstoles. Móstoles. Madrid.

La aparición de los antibióticos en la práctica médica fue considerada en un primer momento como el principio del fin de las enfermedades infecciosas de etiología bacteriana. Nada más lejos de la realidad. Pronto se pudo comprobar que algunas bacterias tenían una resistencia intrínseca a la acción de los antimicrobianos. Otras, inicialmente afectadas por estos nuevos medicamentos, desarrollaron diversos mecanismos adaptativos que les permitían sobrevivir y multiplicarse en su presencia. Desde entonces, el ser humano mantiene una pugna con algunas especies bacterianas que responden con nuevos mecanismos de resistencia a cada intento humano de descubrir antibióticos más eficaces.

En este contexto, cada vez son más los métodos conocidos por los cuales las bacterias resisten la acción antibiótica. En algunas ocasiones son modificaciones de mecanismos ya descritos, en otras son mecanismos conocidos que se detectan en nuevas especies bacterianas, a veces fenotipos de resistencia atípicos pueden explicarse por la asociación de más de un mecanismo y, por último, están los verdaderos nuevos sistemas de resistencia antimicrobiana.

En este trabajo hemos revisado las novedades en el campo de la resistencia bacteriana a antibióticos recientemente descritas en la bibliografía, incluyendo las publicaciones disponibles desde enero de 2000 hasta mayo de 2001. No se pretende hacer una revisión exhaustiva; hemos valorado las aportaciones e incluido sobre todo aquellas que, en nuestra opinión, tienen más interés para los que trabajamos en microbiología clínica y/o en enfermedades infecciosas. Por tanto, nos hemos centrado principalmente en las bacterias más habituales aisladas de muestras clínicas.

Resistencia a macrólidos y antibióticos relacionados

Se han descrito varios nuevos mecanismos de resistencia a macrólidos y antibióticos relacionados en *Streptococcus pneumoniae*. Tait-Kamradt et al¹ trabajaron con cepas de neumococo con fenotipos de resistencia a macrólidos desconocidos hasta entonces. Tres cepas procedentes de los EE.UU. presentaban resistencia a macrólidos y

lincosamidas, pero se mantenían sensibles a estreptograminas B y a telitromicina (antibiótico cetólido) (fenotipo ML). En estos aislamientos se demostró, en tres de los cuatro alelos, una mutación en la subunidad 23S del ARNr (A2059G). En este mismo trabajo encontraron variaciones en una zona altamente conservada de la proteína ribosómica L4 en otras 17 cepas. En 16 de ellas, procedentes del este de Europa, había sustituciones en tres aminoácidos (₆₉GTG₇₁ a TPS), lo que les confería resistencia a macrólidos y estreptograminas B, pero no a lincosamidas (fenotipo MS_B). En la restante se objetivó una inserción de 6 aminoácidos a esa misma localización (₆₉GTGREKG₇₁GTGRAR). El fenotipo de resistencia de esta cepa fue el mismo de las anteriores (MS_B), con la diferencia de que, además, era resistente a la telitromicina¹. Depardieu et al² han descrito otro patrón diferente, resistencia sólo a macrólidos de 16 átomos y a estreptograminas, en una cepa clínica de neumococo. Se debía a una mutación puntual, A2062C, en las 4 copias del dominio V de la subunidad 23S del ARNr².

Jalava et al³ han publicado resistencias a la telitromicina en cepas de *Streptococcus pyogenes* portadoras del gen *ermB*. Entre 184 cepas de estreptococos resistentes a eritromicina sólo se encontró aumento de las CMI a telitromicina (CMI \geq 0,5 mg/l) en los aislamientos de *S. pyogenes* que poseían este gen, bien expresado de forma inducible (2 cepas con CMI de 0,5 y 1 mg/l, respectivamente) o bien de forma constitutiva (6 cepas con CMI entre 4 y 64 mg/l). Las cepas de *S. pneumoniae* portadoras del gen *ermB* mantenían su sensibilidad a telitromicina. Dada la gran similitud existente entre las metilasas *ermB* de *S. pyogenes* y de *S. pneumoniae* (un 99% de los aminoácidos iguales), los autores creen que esta distinta actividad entre especies se debe probablemente a diferencias estructurales existentes entre algunos de los componentes ribosómicos (subunidad 23S del ARN ribosómico u otros) de ambas especies.

Resistencia por expulsión activa

Cada vez existen más evidencias de la importancia de los sistemas de expulsión activa en la resistencia a distintos antibióticos. La presencia de uno de estos mecanismos de transporte activo desconocido hasta la fecha, Mdt(A), ha sido descrita recientemente en *Lactococcus lactis*⁴. Confiere resistencia a macrólidos, alguna lincosamida, estreptograminas y tetraciclinas, pero lo hace de forma desigual, afectando más a los macrólidos de 14 y 15 átomos que a los de 16 átomos, lincomicina o estreptograminas; y entre los de 14 átomos, más a eritromicina que a claritromicina. Sin embargo, clindamicina mantiene su actividad. La presencia del gen

Correspondencia: Dr. J.I. Alós.
Servicio de Microbiología. Hospital de Móstoles.
Río Júcar, s/n. 28935 Móstoles. Madrid.
Correo electrónico: nachoalos@microb.net

Manuscrito recibido el 11-06-2001; aceptado el 21-09-2001.

mdt(A) en *Escherichia coli* genera el mismo patrón de resistencia, pero no así en *Staphylococcus aureus* ni en *Enterococcus faecalis*. Por otra parte, la sobreexpresión del sistema *acrAB*, que codifica un mecanismo de expulsión activa se ha relacionado en diversos trabajos con resistencia a múltiples antibióticos, entre los que se encuentran ciertos β -lactámicos y, principalmente, las fluoroquinolonas. Nuevas cepas de *E. coli* con alto grado de resistencia a ciprofloxacino ($CMI \geq 32$ mg/l) expresaban la proteína AcrA (uno de los componentes fundamentales de este sistema de transporte activo) al menos un 170% más de lo habitual. Por el contrario, en ninguno de los 15 aislamientos de la misma especie con $CMI \leq 1$ mg/l de ciprofloxacino se encontró este hallazgo⁵. Las 9 cepas con alto grado de resistencia acumulaban este antibiótico una media del 72%, en comparación con la acumulación de una cepa control con grado normal de expresión del sistema AcrAB, lo que confirma que el ciprofloxacino era expulsado al exterior de forma más efectiva en estas cepas⁵. Oethinger et al⁶ van más allá al afirmar que, según su experiencia, las mutaciones en las topoisomerasas son insuficientes para producir resistencia significativa a fluoroquinolonas en *E. coli*. En su trabajo con mutantes resistentes a estos antibióticos sólo se alcanzaban valores clínicamente relevantes de resistencia en presencia del sistema de transporte activo AcrAB; cuando este sistema era inactivado, la bacteria recuperaba su sensibilidad a las fluoroquinolonas, aunque presentara mutaciones en los genes que codifican la ADN-girasa o la topoisomerasa IV. En *Salmonella enterica* serotipo Typhimurium también se ha relacionado la resistencia a fluoroquinolonas con un mayor grado de expresión de la bomba de expulsión AcrAB⁷, mecanismo que, según la experiencia de los autores, puede tener más importancia en este tipo de resistencia que las mutaciones en *gyrA*. En esta especie, otros autores han encontrado datos a favor de la posible existencia de un mecanismo de expulsión activa diferente a AcrAB, o bien de unos mecanismos de regulación de este sistema distintos a los descritos hasta ahora en *E. coli*, capaces de conferir multirresistencia antibiótica⁸.

Dos grupos de genes reguladores, el *marRAB* y el *soxRS*, han sido asociados al desarrollo de resistencia cromosómica a múltiples antibióticos en *E. coli* y *S. typhimurium*^{9,10}. Las proteínas SoxS y MarA activan directamente genes capaces de conferir resistencia a antibióticos y a sustancias oxidantes. Se cree que SoxS regula la expresión de más de 15 genes en *S. enterica* y hasta 39 genes en *E. coli*¹¹, mientras que MarA regula más de 60 genes en esta última especie¹². Entre los genes regulados por *marRAB* y *soxRS* se encuentran el operón *acrAB* y el gen *micF*; este último codifica un ARN antisentido capaz de inhibir la síntesis de OmpF, una proteína de membrana que interviene en la permeabilidad de la bacteria a determinados antibióticos. La sobreexpresión del gen *acrAB*, que codifica un mecanismo de transporte activo, y la disminución de la proteína de membrana OmpF han sido asociadas a la resistencia antibiótica *E. coli* y *S. enterica*, con lo cual las alteraciones en estos genes reguladores pueden generar resistencia a antibióticos mediante este mecanismo y probablemente también mediante otros mecanismos aún no conocidos. En esta línea se ha descrito de manera reciente la asociación

entre resistencia clínica a fluoroquinolonas y una alta expresión del *soxRS* en una cepa de *E. coli*¹³. Una mutación constitutiva en *soxRS* era la causa de esta elevada resistencia a fluoroquinolonas, mutación que, transferida a una cepa de laboratorio de *S. enterica*, generó en ella resistencia a múltiples antibióticos.

Además del sistema AcrAB, en distintos trabajos publicados en los últimos meses se han caracterizado nuevas bombas de expulsión activa con importante implicación en la resistencia a antibióticos. Alonso et al¹⁴ han descrito y caracterizado el sistema SmeDEF en *Stenotrophomonas maltophilia*, que es capaz de generar resistencia a varios compuestos estructuralmente distintos que incluyen antibióticos y bromuro de etidio. Como otros sistemas de multirresistencia de gramnegativos, se compone de una proteína de fusión de membrana, un transportador dependiente de energía y una proteína de membrana externa. Este sistema puede contribuir a la resistencia intrínseca de *S. maltophilia* a diferentes antimicrobianos.

Betalactamasas (excepto carbapenemasas)

Continuamente se están descubriendo β -lactamasas, algunas muy semejantes desde el punto de vista genético y de actividad a enzimas previamente conocidas, y otras que aportan una actividad novedosa o que son difíciles de catalogar en un grupo previo por su escasa homología genética con ninguno de ellos. Entre las últimas destacan varias nuevas β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) que afectan en mayor o menos medida a cefalosporinas de tercera generación. A continuación vamos a mencionar algunas que aportan la novedad de generar un grado más alto de resistencia a ceftazidima que a ceftazidima, hecho inverso a lo que clásica y habitualmente sucede. En una cepa de *Serratia marcescens* aislada en Brasil se ha detectado una nueva BLEE, denominada BES-1 (Brazil extended-spectrum β -lactamase)¹⁵, que presenta unas CMI de aztreonam (512 mg/l) y de ceftazidima (64 mg/l) mayores que la de ceftazidima (8 mg/l). Al secuenciar el gen se pudo comprobar que no se parecía a ninguna de las conocidas hasta la fecha, presentando sólo un 47-48% de identidad genética con el de las BLEE del tipo CTX-M y un 51% de identidad con la β -lactamasa cromosómica de la clase A de *Yersinia enterocolitica*. Además, tiene resistencia a la inhibición por tazobactam, pero no a la inhibición por ácido clavulánico o sulbactam, algo excepcional en β -lactamasas.

Las enzimas del tipo CTX-M son BLEE no derivadas de TEM ni de SHV descritas desde 1992 que se caracterizan por un alto grado de resistencia a ceftazidima, pero prácticamente no afecta a ceftazidima. La β -lactamasa a la que se asemejan más por su secuencia de aminoácidos es a la cromosómica *Kluyvera ascorbata*, con la que alcanzan hasta un 81% de identidad. En el año 2000 se han descrito tres nuevas enzimas pertenecientes a este grupo: CTX-M-8 en 3 especies de enterobacterias aisladas en Brasil¹⁶, y CTX-M-9 y CTX-M-10 en sendas cepas de *E. coli* aisladas en España^{17,18}. El estudio filogenético de β -lactamasas CTX-M demuestra al menos 4 tipos, con distancias importantes entre ellos, lo que sugiere un origen común pero distante y la probable existencia de enzimas intermedias¹⁶.

Dos únicas sustituciones respecto a SHV-1, Leu35Gln y Gly238Ala, han dado lugar a otra nueva BLEE descrita por Yuan et al¹⁹. SHV-13, como se la ha denominado, también hidroliza cefotaxima mucho más rápido que ceftazidima o aztreonam.

Se ha descrito una nueva BLEE plasmídica (CMY-8), no derivada de TEM ni de SHV, en 3 cepas de *Klebsiella pneumoniae* con alto grado de resistencia a cefotaxima y cefoxitina aisladas en Taiwán²⁰. CMY-8 no hidroliza la cloxacilina y no es inhibida por el ácido clavulánico. Su secuenciación demostró que se trataba de una enzima del tipo AmpC con una alta similitud con CMY-1 y con MOX-1, con las que tiene además en común el fenotipo de resistencia que generan, resistencia a cefotaxima y cefoxitina. Fiett et al²¹ encontraron en Polonia otra BLEE desconocida hasta la fecha (TEM-68 o CMT-2) en esta misma especie. Se trata de una enzima derivada de TEM que genera un aumento significativo de las CMI a cefalosporinas de tercera generación, junto con una importante resistencia a la acción de los inhibidores de β -lactamasas. Su secuenciación demostró la presencia de 4 mutaciones respecto a TEM-1: Gly238Ser, Glu240Lys, Thr265Met y Arg275Leu. Las tres primeras sustituciones están presentes en una BLEE previamente conocida, TEM-47, y la última sólo se había descrito con anterioridad en dos enzimas con resistencia a la acción de los inhibidores de β -lactamasas.

Entre las restantes BLEE descritas recientemente cabe destacar SHV-24; presenta un alto grado de resistencia a ceftazidima, pero no a cefotaxima ni cefazolina, actividad ceftazidimasa, debida a una única sustitución en el bucle omega de la enzima²². También destacamos TLA-1²³, GES-1²⁴ y IBC-1²⁵, enzimas no derivadas de TEM ni de SHV encontradas en *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*, respectivamente, y que no presentan un alto grado de identidad genética con ninguna de las β -lactamasas conocidas.

Aunque quizás de poca importancia clínica, conviene destacar la descripción de la primera β -lactamasa encontrada en un coco gramnegativo anaerobio. ACI-1 es una enzima caracterizada recientemente por Galán et al²⁶ en una cepa de *Acidaminococcus fermentans*. Esta nueva β -lactamasa de la clase A, genéticamente distante de otras de esta clase, confiere resistencia a amoxicilina y cefalosporinas de tercera generación (CMI para amoxicilina y cefotaxima de 64 mg/l) y es inhibida por el ácido clavulánico (CMI de 8 y 0,03 mg/l, respectivamente, en presencia de ácido clavulánico).

Carbapenemas

Las carbapenemas son compuestos muy activos frente a la mayoría de las bacterias que causan infección en humanos y en algunos casos de multirresistencia se convierten en una de las pocas alternativas terapéuticas. La presencia de enzimas capaces de hidrolizar estos compuestos es, por el momento, infrecuente y limitada a determinadas especies bacterianas. Sin embargo, la descripción de nuevas β -lactamasas con actividad frente a carbapenemas va en aumento. Estudiando los genes que codifican carbapenemas en cepas de colección *Chryseobacterium meningosepticum*, especie considerada intrínsecamente resistente a carbapenemas, Woodford et

al²⁷ caracterizaron *blaB3*, un gen distinto a los conocidos que codifica una enzima con actividad frente a imipenem y meropenem. Esta carbapenemasa de la clase B presentaba alrededor de un 87% de semejanza con otras descritas previamente pertenecientes a la misma clase, *BlaB* y *BlaB2*, también presentes en *C. meningosepticum*. Aunque se trata de una bacteria con poco poder patógeno, la presencia de distintas carbapenemasas puede suponer un riesgo de diseminación a otras bacterias gramnegativas con mayor importancia clínica. Otras metaloenzimas de la clase B descritas recientemente son FEZ-1 en *Legionella gormanii*, que hidroliza cefalosporinas y meropenem, afecta levemente a imipenem y en apariencia no lo hace con penicilinas y aztreonam²⁸; VIM-2 en una cepa de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a todos los β -lactámicos, incluidas las carbapenemas, excepto a los monobactames²⁹; e IMP-6 en *Serratia marcescens*, con mayor actividad frente a meropenem (CMI = 64 mg/l) que frente a imipenem (CMI = 2 mg/l) y que apenas hidroliza penicilina G ni piperacilina³⁰. Las metaloenzimas dependientes de zinc conocidas hasta ahora son las clásicas carbapenemasas de la clase molecular B y las más frecuentemente descritas. No obstante, en el último año se han categorizado distintas enzimas con actividad frente a carbapenemas que no pertenecen a la clase B. En diversos aislados de *Acinetobacter baumannii* resistentes a imipenem de España, Reino Unido, Bélgica y Singapur se han objetivado hasta 5 β -lactamasas distintas pertenecientes a la clase D, en donde se incluyen las oxacilinasas, con actividad carbapenemasa³¹⁻³³. Estas enzimas han sido denominadas OXA-23 o ARI-1, OXA-24, OXA-25, OXA-26 y OXA-27. A pesar de pertenecer en teoría al tipo oxacilinasa, ARI-1, OXA-24 y OXA-27 tienen una aparentemente débil actividad frente a oxacilina, meticilina y cloxacilina, pero sí hidrolizan, aunque de forma moderada, imipenem y meropenem. Este tipo de enzimas de la clase D, con una actividad frente a las carbapenemas inferior a la de las metaloenzimas, son las más frecuentemente descritas en especies de *Acinetobacter*.

En distintas ciudades de los EE.UU. se han aislado varias cepas de *Serratia marcescens* resistentes a carbapenemas. En todas ellas se ha detectado una β -lactamasa de punto isoeléctrico 9,5 capaz de hidrolizar estos antibióticos, a la que se ha denominado SME-2³⁴. Esta enzima es muy similar a una β -lactamasa cromosómica de clase A aislada en Londres en 1982 y denominada SME-1 de una cepa de la misma especie resistente a carbapenemas, de la que difiere sólo en un aminoácido, glutamina por valina en la posición 207. También de la clase A, KPC-1 (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa-1) ha sido descrita recientemente por Yigit et al en *K. pneumoniae*³⁵. Esta enzima hidroliza carbapenemas, con mayor afinidad por meropenem, cefalosporinas de tercera y cuarta generación y aztreonam, y es inhibida por ácido clavulánico y tazobactam. No está relacionada con ninguna β -lactamasa descrita con anterioridad; la enzima a la que más se asemeja es precisamente SME-1, aunque sólo con el 45% de identidad.

Resistencia por alteración de la permeabilidad

La alteración de la permeabilidad de la membrana bacteriana como factor de resistencia a ciertos antibióticos es bien conocida. Sin embargo, algunas publicaciones recientes refuerzan esta idea aportando datos concretos de producción de resistencia debida a mutaciones en los genes que codifican las *outer membrane proteins* (OMP), por sí solas o asociadas a otros mecanismos. Simonet et al³⁶, utilizando mutantes de laboratorio, han descrito cómo dos sustituciones concretas en el canal OmpF de *E. coli*, G119D y G119E, generan una disminución diferencial en la difusión de cefalosporinas, siendo cefepima el antibiótico más afectado (la CMI pasa de 0,06 a 1 mg/l). Trastornos de la permeabilidad en *K. pneumoniae* tienen escasa trascendencia en la resistencia antibiótica; sin embargo, asociados a otros mecanismos pueden generar distintos fenotipos de resistencia. En un aislado clínico de *K. pneumoniae* se dedujo que la resistencia a ceftazidima y piperacilina/tazobactam que presentaba era debida a la asociación de la alteración de la permeabilidad por cambios en las OMP y la hiperproducción de SHV-1 por una única mutación en la secuencia del promotor³⁷. Martínez-Martínez et al³⁸ han demostrado en cepas de *K. pneumoniae* portadoras de BLEE o de enzimas tipo AmpC mediadas por plásmidos que la ausencia de determinadas porinas contribuye a disminuir la sensibilidad a carbapenemas.

Resistencia a glucopéptidos

La resistencia a glucopéptidos en enterococos se debe a la producción de diferentes ligasas capaces de sustituir en su función a la D-alanina-D-alanina ligasa original, con lo que se abre una vía alternativa a la síntesis del peptidoglicano, proceso donde actúan estos antibióticos. Hasta hace poco, 6 genotipos de resistencia distintos habían sido descritos y caracterizados; cuatro de ellos adquiridos (*vanA*, *vanB*, *vanD*, *vanE*) y dos intrínsecos y característicos de determinadas especies como *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* y *E. flavescent* (*vanC1* y *vanC2/C3*). Recientemente, McKesson et al³⁹ han aislado en Australia 4 cepas de *E. faecalis* con moderada resistencia a vancomicina (CMI = 12-16 mg/l) y sensibilidad a teicoplanina (CMI = 0,5 mg/l). Este fenotipo es similar al generado por *vanB* y *vanE*, pero en estas cepas no se obtuvo amplificación por PCR con ninguno de los cebadores específicos de los distintos genotipos de resistencia conocidos. La resistencia a vancomicina objetivada en estos aislamientos se debía a un nuevo *locus* de resistencia no descrito hasta la fecha y que los autores han denominado *vanG*. El *locus* *vanG* contiene 7 marcos abiertos de lectura organizados de forma diferente a como lo hacen los otros genes *van* de enterococo. Además, el producto final *vanG* muestra una semejanza de menos del 50% de los aminoácidos con los productos finales del resto de los genes *van*, lo que sugiere un origen evolutivo diferente. En Brasil ha sido descrito recientemente el primer enterococo resistente a vancomicina aislado en América del Sur⁴⁰. Se trata de un *E. faecium* con alto grado de resistencia a vancomicina (CMI = 256 mg/l), pero sensible a teicoplanina (CMI = 4 mg/l). No se obtuvo

amplificación con ninguno de los iniciadores específicos de los genes *van* conocidos, pero sí con cebadores *van* degenerados. Su secuenciación demostró la existencia de un gen desconocido hasta la fecha que codificaba un péptido con aproximadamente un 84% de identidad con las únicas tres ligasas tipo VanD descritas en la base de datos GenBank. Las secuencias correspondientes a estas tres ligasas no son idénticas entre sí, por lo que estos autores proponen denominarlas *vanD1*, *vanD2* y *vanD3*. De acuerdo con las recomendaciones para la estandarización en la nomenclatura de genes, y debido a que presenta menos del 20% de diferencia con las secuencias de los otros genes *vanD*, a este nuevo gen capaz de codificar resistencia a vancomicina se le ha denominado *vanD4*. A pesar de que el 84% de homología lo engloba como un subtipo de *vanD*, presenta una gran divergencia con los otros subtipos de *vanD* que entre sí presentan una homología superior al 96%.

Los mecanismos implicados en la disminución de sensibilidad a glucopéptidos en *Staphylococcus aureus* se están investigando. En cepas de esta especie intermedias a glucopéptidos (GISA) se han encontrado distintas alteraciones en la composición del peptidoglicano, pero ninguna de ellas está presente en todos los aislamientos GISA estudiados hasta la fecha, e incluso algunas de estas modificaciones se han podido objetivar en cepas sensibles a esta familia de antibióticos⁴¹.

Diseminación interespecies de la resistencia

La posibilidad de intercambio de genes de resistencia entre distintas especies bacterianas es bien conocida y está en continuo estudio. La presencia del gen *mefA/E* hasta en el 60% de las cepas de *Streptococcus* del grupo viridans aisladas de la orofaringe de pacientes con síntomas de faringoamigdalitis estudiadas por Aracil et al⁴², les lleva a sugerir el presumible intercambio de este determinante de resistencia entre cocos grampositivos aerobios, como *S. pyogenes* y *Streptococcus* del grupo viridans, que comparten como nicho ecológico común la orofaringe.

Ferrández et al⁴³ han caracterizado los genes *parC* y *gyrA* en aislados de *S. pneumoniae* resistentes a fluoroquinolonas. El patrón en mosaico que encuentran sugiere una recombinación genética que podría tener su origen en la transformación con ADN procedente de otras especies bacterianas, probablemente *Streptococcus* del grupo viridans, con los que están íntimamente relacionados.

Un nuevo gen que codifica resistencia a tetraciclina, *tet(W)*, descrito recientemente en anaerobios estrictos de la flora intestinal de los rumiantes, se ha encontrado también en bacterias aisladas de muestras de heces de humanas⁴⁴. La semejanza genética entre el *tet(W)* caracterizado en la flora de los rumiantes y el encontrado en cepas de origen humano de *Fusobacterium prausnitzii* y *Bifidobacterium longum* es mayor al 99,9%, lo que sugiere una posible transferencia de este determinante de resistencia entre distintas especies de anaerobios.

La resistencia a estreptograminas en grampositivos es infrecuente. Sin embargo, la mayoría de los gramnegativos presentan una resistencia intrínseca a estos compuestos. Se han identificado genes que codifican ace-

tiltransferasas que actúan sobre virginiamicina (una estreptogramina A) en plásmidos presentes en microorganismos grampositivos resistentes a estreptograminas. Seoane et al⁴⁵ han encontrado en *Y. enterocolitica* un fragmento cromosómico capaz de sintetizar un polipéptido muy semejante a la acetiltransferasa descrita en grampositivos y con una actividad acetiladora de estos antibióticos demostrada *in vitro*. Una cepa de *E. coli* sensible fue transformada en resistente por la introducción de un plásmido que contenía este gen. La gran semejanza entre estas enzimas acetiladoras de estreptograminas descritas en grampositivos y ésta de *Y. enterocolitica* hacen sugerir a los autores la posibilidad de un origen evolutivo común. Tampoco se podría descartar la existencia de un flujo de información genética desde algunos microorganismos gramnegativos, intrínsecamente resistentes a estreptograminas, hacia bacterias grampositivas, en general sensibles a estos compuestos.

El gen *mef* codifica una bomba que expulsa al exterior celular macrólidos de 14 y 15 átomos en ciertos microorganismos grampositivos como *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*. Recientemente se ha identificado este gen en cepas clínicas de organismos gramnegativos como *Acinetobacter junii* y *Neisseria gonorrhoeae*⁴⁶. Estos autores fueron capaces, además, de transferir dicho gen de cepas de esas especies a otras de *Moraxella catarrhalis*, especies de *Neisseria* y *Enterococcus faecalis*, con lo que demostraron la gran capacidad de transferencia de este gen entre distintos organismos gramnegativos y grampositivos.

Recientemente, Stinear et al⁴⁷ han descrito en Australia la presencia del gen *vanB* en anaerobios aislados de muestras fecales de humanos. Mientras intentaban descubrir portadores de enterococos resistentes a vancomicina mediante la realización de PCR con iniciadores específicos para el gen *vanB*, encontraron hasta 13 muestras que amplificaban con estos cebadores, pero en las que no se aislaban enterococos resistentes a vancomicina. Sólo en dos de ellas lograron identificar al microorganismo portador de este determinante de resistencia. Ambos eran anaerobios, uno de ellos semejante a *Eggerthella lenta* (98% de identidad genética) y otro a *Clostridium innocuum* (92% de identidad genética). La secuenciación del gen *vanB* presente en estas cepas demostró que se trataba de un gen homólogo al de los enterococos. Basándose en estos datos, los autores postulan que la transferencia de este determinante genético entre distintas especies de la flora intestinal humana, algunas de las cuales son poco habituales en clínica, pueden actuar como reservorio es una posibilidad a tener en cuenta.

Bibliografía

- Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum PC, Depardieu F, Courvalin P, Petipatas J, et al. Two mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3395-401.
- Depardieu F, Courvalin P. Mutation in 23S rRNA responsible for resistance to 16-membered macrolides and streptogramins in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:319-23.
- Jalava J, Kataja J, Seppälä H, Huovinen P. In vitro activities of the novel ketolide telithromycin (HMR 3647) against erythromycin-resistant *Streptococcus* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:789-93.
- Perreten V, Schwarz FV, Teuber M, Levy SB. Mdt(A), a new efflux protein conferring multiple antibiotic resistance in *Lactococcus lactis* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1109-14.
- Mazzariol A, Tokue Y, Kanegawa TM, Cornaglia G, Nikaido H. High-level fluoroquinolone-resistant isolates of *Escherichia coli* overproduce multidrug efflux protein AcrA. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3441-3.
- Oethinger M, Kern WV, Jellen-Ritter AS, McMurry LM, Levy SB. Ineffectiveness of topoisomerase mutations in mediating clinically significant fluoroquinolone resistant in *Escherichia coli* in the absence of the AcrAB efflux pump. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:10-3.
- Giraud E, Cloeckaert A, Kerouf D, Chaslus-Dancla E. Evidence for active efflux pump as the primary mechanisms of resistance to ciprofloxacin in *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1223-8.
- Piddock LJV, White DG, Gensberg K, Pumbwe, Griggs DJ. Evidence for an Efflux pump mediating multiple antibiotic resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3118-21.
- Aleksham MN, Levy SB. Regulation of chromosomally mediated multiple antibiotic resistance: the *mar* regulon. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2067-75.
- Chou JH, Greenberg JT, Demple B. Posttranscriptional repression of *Escherichia coli* OmpF protein in response to redox stress: positive control of the *micF* antisense RNA by the *soxRS* locus. *J Bacteriol* 1993;175:1026-31.
- Pomposiello PJ, Demple B. Identification of SoxS-regulated genes in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *J Bacteriol* 2000;182:23-9.
- Barbosa TM, Levy SB. Differential expression of over 60 chromosomal genes in *Escherichia coli* by constitutive expression of MarA. *J Bacteriol* 2000;182:3467-74.
- Koutsolioutsou A, Martins EA, White DG, Levy SB, Demple B. A *soxRS* constitutive mutation contributing to antibiotic resistance in a clinical isolate of *Salmonella enterica* (serovar Typhimurium). *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:38-43.
- Alonso A, Martinez JL. Cloning and characterization of SmeDEF, a novel multidrug efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3079-86.
- Bonnet R, Sampaio JLM, Chanal C, Sirot D, De Champs C, Vialard JL, et al. A novel class A extended spectrum β-lactamase (BES-1) in *Serratia marcescens* isolated in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3061-8.
- Bonnet R, Sampaio JLM, Labia R, De Champs C, Sirot D, Chanal C, et al. A novel CTX-M β-lactamase (CTX-M-8) in cefotaxime-resistant *Enterobacteriaceae* isolated in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44: 1936-42.
- Sabate M, Tarrago R, Navarro F, Miro E, Verges C, Barre J, et al. Cloning and sequence of the gene encoding a novel cefotaxime-hidrolizing β-lactamase (CTX-M-9) from *Escherichia coli* in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1970-3.
- Oliver A, Pérez-Díaz JC, Coque TM, Baquero F, Cantón R. Nucleotide sequence and characterization of a novel cefotaxime-hidrolizing β-lactamase (CTX-M-10) isolated in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:616-20.
- Yuan M, Hall LMC, Savelkoul PHM, Vandebroucke-Grauls C, Livermore DM. SHV-13, a novel extended spectrum β-lactamase, in *Klebsiella pneumoniae* isolates from patients in an intensive care unit in Amsterdam. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1081-4.
- Yan JJ, Wu SM, Tsai SH, Wu JJ, Su IJ. Prevalence of SHV-12 among clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β-lactamases and identification of a novel AmpC enzyme (CMY-8) in Southern Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1438-42.
- Fiett J, Palucha A, Miacynska B, Stankiewicz M, Mordarska HP, Hryniwicz W, et al. A novel complex mutant β-lactamase, TEM-8, identified in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from an outbreak of extended-spectrum β-lactamase-producing klebsiellae. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44: 1499-505.
- Kurokawa H, Yagi T, Shibata N, Shibayama K, Kamachi K, Arakawa Y. A new SHV-derived extended-spectrum β-lactamase (SHV-24) that hydrolyzes ceftazidime through a single-amino-acid substitution (D179G) in the Ω-loop. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1725-7.
- Silva J, Aguilar C, Ayala G, Estrada MA, Garza-Ramos U, Lara-Lemus R, et al. TLA-1: a new plasmid-mediated extended-spectrum β-lactamase, from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:997-1003.
- Poirel L, Le Thomas I, Naas T, Karim A, Nordmann P. Biochemical sequence analyses of GES-1, a novel class A extended-spectrum β-lactamase, and the class 1 integron In52 from *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:622-32.
- Giakkoupi P, Tsouvelakis LS, Tsakris A, Loukova V, Sofianou D, Tzelepi E. IBC-1, a novel integron-associated Class A β-lactamase with

- extended-spectrum properties produced by an *Enterobacter cloacae* clinical strain. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2247-53.
26. Galán JC, Reig M, Navas A, Baquero F, Blázquez J. ACI-1 from *Acidaminococcus fermentans*: Characterization of the first β -lactamase in aerobic cocci. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3144-9.
27. Woodford N, Palepou MFI, Sabini GS, Holmes B, Livermore DM. Carbenemases of *Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum*: distribution of *bla*B and characterization of a novel metallo- β -lactamase gene, *bla*B3, in the type strain, NTCC 10016. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1448-52.
28. Boschi L, Mercuri SM, Riccio ML, Amicosante G, Galleni M, Frère JM, et al. The *Legionella (Fluoribacter) gormanii* metallo- β -lactamase: a new member of the highly divergent lineage of molecular-subclass B3- β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1538-43.
29. Poirel L, Naas T, Nicolas D, Collet L, Bellais S, Cavallo JD, et al. Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo- β -lactamase and its plasmid- and integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in France. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:891-7.
30. Yano H, Kuga A, Okamoto R, Kitasato H, Kobayashi T, Inoue M. Plasmid-encoded metallo- β -lactamase (IMP-6) conferring resistance to carbapenems, especially meropenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1343-8.
31. Donald HM, Scaife W, Amyes SGB, Young HK. Sequence analysis of ARI-1, a novel OXA- β -lactamase, responsible for imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:196-9.
32. Bou G, Oliver A, Martínez-Beltrán J. OXA-24, a novel class D β -lactamase with carbapenemase activity in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1556-61.
33. Afzal-Shah M, Woodford N, Livermore DM. Characterization of OXA-25, OXA-26, and OXA-27, molecular class D- β -lactamases associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:583-8.
34. Queenan AM, Torres-Viera C, Gold HS, Carmeli Y, Eliopoulos GM, Moellering Jr RC, et al. SME-type carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamases from geographically diverse *Serratia marcescens* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3035-9.
35. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sánchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1151-61.
36. Simonet V, Malléa M, Pagès JM. Substitutions in the eyelet region disrupt cefepime diffusion through the *Escherichia coli* OmpF channel. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:311-5.
37. Rice LB, Carias LL, Hujer AM, Bonafede M, Hutton R, Hoyen C, et al. High-level expression of chromosomally encoded SHV-1 β -lactamase and an outer membrane protein change confer resistance to ceftazidime and piperacillin-tazobactam in a clinical isolate of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:362-7.
38. Martínez-Martínez L, Pascual A, Hernández-Allés S, Álvarez-Díaz D, Suárez AI, Traj J, et al. Roles of β -lactamases and porins in activities of carbapenems and cephalosporins against *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1669-73.
39. McKessar SJ, Berry AM, Bell JM, Turnidge JD, Paton JC. Genetic characterization of *vanG*, a novel vancomycin resistance locus of *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3224-8.
40. Costa LMD, Reynolds PE, Souza H, Souza DC, Papelou MFI, Woodford N. Characterization of a divergent *vanD*-type resistance element from the first glycopeptide-resistant strain of *Enterococcus faecium* isolated in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3444-6.
41. Boyle-Vavra S, Labischinsky H, Ebert CC, Ehret K, Daum RS. A spectrum of changes occurs in peptidoglycan composition of glycopeptide-intermediate clinical *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:280-7.
42. Aracil B, Miñambres M, Oteo J, Gómez-Garcés JL, Alós JI. High prevalence of erythromycin-resistant and clindamycin-susceptible (M-phenotype) viridans group streptococci from pharyngeal samples: a reservoir of *mef* genes in commensal bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:592-4.
43. Ferrández MJ, Fenoll A, Liñares J, De La Campa A. Horizontal transfer of *parC* and *gyrA* in fluoroquinolone-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:840-7.
44. Scott KP, Melville CM, Barbosa TM, Flint HJ. Occurrence of the new tetracycline resistance gene *tet(W)* in bacteria from the human gut. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:775-7.
45. Seoane A, García Lobo JM. Identification of a streptogramina A acetyltransferase gene in the chromosome of *Yersinia enterocolitica*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:905-9.
46. Luna VA, Cousin Jr. S, Whittington WLH, Roberts MC. Identification of the conjugative *mef* gene in clinical *Acinetobacter junii* and *Neisseria gonorrhoeae* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2503-6.
47. Stinear TP, Olden CO, Johnson PDR, Davies JK, Grayson ML. Enterococcal *vanB* resistance locus in anaerobic bacteria in human faeces. *Lancet* 2001;357:855-6.