

## Original

# Grupo *Bacteroides fragilis* en heces humanas no diarreicas y su sensibilidad antimicrobiana

E. Rodríguez, M.M. Gamboa, C. Rodríguez y P. Vargas

Laboratorio de Investigación en Bacteriología Anaerobia y Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales,  
Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

### RESUMEN

*Bacteroides* es el género de bacterias anaerobias predominante en el colon humano, y sus diez especies son la causa de la mayoría de las infecciones anaerobias. Ya que casi todas las infecciones que causan son endógenas, el conocimiento de su resistencia es importante por la posible diseminación de ésta. Se analizaron 80 muestras de heces humanas que fueron sembradas en agar BBE (*Bacteroides* Bile Esculin) y KVLB (Kanamycin, Vancomycin, Laked Blood) y se incubaron en anaerobiosis 48 horas a 35 °C. La identificación y la determinación de la sensibilidad se realizaron con los sistemas Rapid ID-32 A y ATB ANA (BioMerieux), respectivamente. En 64 de las 80 muestras (80%) se encontró al menos una especie del grupo *B. fragilis*, siendo *B. uniformis* y *B. fragilis* las más frecuentes (24,6% y 16,9%), y *B. stercoris* y *B. eggerthii* las menos frecuentes (0,7% y 2,1%). Las cepas mostraron resistencia a diversas penicilinas (de 93,1% a 40,2%), en ocasiones incluso en presencia de ácido clavulánico, así como a las cefalosporinas (de 31,0% a 52,1%), la clindamicina (32,2%) y el imipenem (10,3%). Los antibióticos más efectivos fueron la piperacilina y la ticarcilina asociados con inhibidores de betalactamasas, el cloranfenicol y el metronidazol (más del 90% de sensibilidad). Aunque ningún *B. fragilis* fue resistente a la clindamicina ni al metronidazol, un tercio de las cepas resistentes al imipenem eran de esta especie. La más resistente fue *B. distasonis* y la más sensible *B. vulgatus*. Ninguno de los fármacos evaluados fue efectivo contra todas las especies del grupo; en la mayoría de las especies hubo cepas con resistencia al imipenem, al metronidazol o a la clindamicina, lo que sugiere la existencia de mecanismos eficientes de transmisión de resistencia entre bacterias endógenas.

**Palabras clave:** Grupo *Bacteroides fragilis* - Heces - Sensibilidad antimicrobiana

## *Bacteroides fragilis* group in non-diarrheic human feces and its antimicrobial susceptibility

### SUMMARY

*Bacteroides* is a predominant anaerobic bacteria of the human colon. Since the ten species of the *Bacteroides fragilis* group are responsible for most anaerobic endogenous infections, the antimicrobial resistance of these bacteria is of great concern due to the role they can play in the dissemination of resistance. Eighty non-diarrheic human feces samples were analyzed. Each sample was inoculated in BBE (*Bacteroides* Bile Esculin) and KVLB (Kanamycin, Vancomycin, Laked Blood) agar plates and were incubated in anaerobic conditions for 48 h at 35°C. For identification and antimicrobial sensitivity, miniaturized systems for anaerobic bacteria (Rapid ID-32A and ATB ANA, Biomerieux) were used. Sixty-four (80%) of the samples were positive for at least one *Bacteroides fragilis* species; *B. uniformis* and *B. fragilis* were the most frequent species (24.6% and 16.9%); *B. stercoris* and *B. eggerthii* were the least frequent (0.7 and 2.1%). The strains showed resistance to different penicillins (40.2-93.1%), some even in the presence of beta-lactamase inhibitors; to cephalosporins (31.0-52.1%) and to frequently used antibiotics against anaerobes, such as clindamycin (32.2%) and imipenem (10.3%). The most effective antimicrobials against *Bacteroides fragilis* were piperacillin and ticarcillin combined with beta-lactamase inhibitors, as well as chloramphenicol and metronidazole (>90% susceptibility). None of the *B. fragilis* group were resistant to clindamycin or metronidazole, but one-third of the imipenem-resistant strains belonged to this species. The most resistant species was *B. distasonis*, while *B. vulgatus* was the most susceptible. None of the tested antimicrobials were effective against all ten species; the majority of the species had some isolates that were resistant to imipenem, metronidazole or clindamycin. This resistance pattern suggests the presence of efficient transmission mechanisms among these endogenous bacteria.

**Key words:** *Bacteroides fragilis* group - Feces - Antimicrobial susceptibility

## INTRODUCCIÓN

La mayoría de las bacterias del colon humano son anaerobias, siendo *Bacteroides* el grupo numéricamente predominante y *B. fragilis* la especie de mayor importancia clínica (1). Estas bacterias llevan a cabo reacciones metabólicas en la degradación de sustratos y constituyen una barrera natural frente a la colonización por patógenos (2).

*Bacillus fragilis* fue descrito en 1898 y posteriormente reclasificado como *Bacteroides fragilis* en 1919. Hasta 1978 se consideraron como subespecies de *B. fragilis* todos aquellos bacilos gramnegativos, anaerobios, sacarolíticos, capaces de crecer en presencia de bilis, y se incluían las subespecies *distasonis*, *ovatus*, *thetaiotaomicron* y *vulgatus*. A menos que se especificara la subespecie, toda la literatura referente a *B. fragilis* incluía sus subespecies. En la actualidad, todos aquellos anaerobios estrictos, gramnegativos, sacarolíticos, resistentes a la bilis, con porcentajes de guanina y citosina entre el 40% y el 48%, entre otras características, se incluyen dentro del denominado “grupo *B. fragilis*”, que comprende diez especies: *B. caccae*, *B. distasonis*, *B. eggerthii*, *B. fragilis*, *B. merdae*, *B. ovatus*, *B. stercoris*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis* y *B. vulgatus* (3).

A pesar de que son habitantes normales del intestino, el grupo *B. fragilis* es la principal causa de infección por anaerobios (4, 5) y es importante no sólo por su alta frecuencia sino también por la resistencia a los agentes antimicrobianos usados tradicionalmente para combatirlo (5). Numerosos estudios han señalado los cambios en los patrones de sensibilidad y un aumento de la resistencia en este grupo (1, 5, 6).

En los últimos años, el conocimiento de la resistencia antimicrobiana de cepas aisladas de muestras intestinales normales ha adquirido gran importancia, pues la biota indígena puede tener un papel protagonista en la diseminación de dicha resistencia (7). Considerando que la mayoría de las infecciones por bacterias anaerobias son endógenas (5, 8), este conocimiento sobre el grupo *B. fragilis* se torna aún más relevante.

El propósito de nuestro estudio fue conocer las principales especies del grupo *B. fragilis* que se encuentran como parte de la biota indígena intestinal de personas asintomáticas costarricenses, así como su perfil de sensibilidad antimicrobiana, para estimar el posible riesgo de transmisión de la resistencia.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron 80 muestras de heces humanas no diarreas, provenientes de personas que asistieron a un cen-

tro de salud. A partir de cada muestra se sembró una placa de agar BBE (*Bacteroides Bile Esculin*) y otra de KVLB (*Kanamycin, Vancomycin, Laked Blood*) (9), que se incubaron en jarras de anaerobiosis durante 48 horas a 35 °C. Las colonias que en BBE presentaron ennegrecimiento alrededor y aquellas de más de 1 mm de diámetro, circulares, con borde entero, convexas y generalmente rodeadas de una zona oscura en agar KVLB, fueron examinadas con tinción de Gram y subcultivadas en agar sangre para realizar pruebas de pureza y tolerancia al oxígeno. Se consideraron presuntivamente como grupo *B. fragilis* aquellos aislamientos que, además, correspondieran a bacilos gramnegativos anaerobios (crecimiento exclusivo bajo condiciones anaerobias). La identificación bioquímica de cada aislamiento y la determinación del patrón de sensibilidad antimicrobiana se realizaron mediante los sistemas para bacterias anaerobias *Rapid ID-32 A* y *ATB ANA* (BioMerieux), respectivamente, siguiendo las recomendaciones del fabricante.

## RESULTADOS

En 64 de las 80 muestras analizadas (80%) se encontró al menos una especie del grupo *B. fragilis*, con un promedio de 1,5 especies por muestra. En total se aislaron 142 cepas, siendo *B. uniformis* y *B. fragilis* las más frecuentes (24,6% y 16,9%, respectivamente), mientras que *B. stercoris* y *B. eggerthii* fueron las menos frecuentes (0,7% y 2,1%, respectivamente) (Tabla 1). Se aislaron además ocho cepas identificadas como *B. capillosus* y *B. splanchnicus*, no pertenecientes al grupo *B. fragilis*.

Fue posible determinar la sensibilidad antimicrobiana de 87 cepas, de las cuales todas fueron resistentes a la penicilina. Muchos aislamientos fueron resistentes a penicili-

**Tabla 1. Especies del grupo *B. fragilis* presentes en muestras de heces no diarreas.**

Especie	Nº de cepas	Porcentaje
<i>B. uniformis</i>	35	24,6
<i>B. fragilis</i>	24	16,9
<i>B. vulgatus</i>	20	14,1
<i>B. thetaiotaomicron</i>	16	11,3
<i>B. distasonis</i>	14	9,9
<i>B. caccae</i>	12	8,5
<i>B. ovatus</i>	10	7
<i>B. merdae</i>	7	4,9
<i>B. eggerthii</i>	3	2,1
<i>B. stercoris</i>	1	0,7
Total	142	100

**Tabla 2. Patrón de sensibilidad antimicrobiana de 87 aislamientos del grupo *B. fragilis*.**

Antimicrobiano	CMI (R)* (mg/l)	Resistentes (%)	Sensibles (%)	Intermedios (%)
Penicilina	2	100	0	0
Ampicilina	4	93,1	2,3	4,6
Amoxicilina	16	79,3	20,7	–
Amoxicilina-ácido clavulánico	8/4	10,3	81,6	8,0
Piperacilina	64	40,2	49,4	10,3
Piperacilina-tazobactam	64/2	0	95,4	4,6
Ticarcilina	4	44,8	55,2	–
Ticarcilina-ácido clavulánico	64/2	4,6	93,1	2,3
Cefoxitina	32	10,3	69,0	20,7
Cefotetán	32	46,0	37,9	16,1
Imipenem	8	2,3	89,7	8,0
Clindamicina	4	25,3	67,8	6,9
Cloranfenicol	16	1,1	96,6	2,3
Metronidazol	16	6,9	93,1	0

\*Concentración mínima inhibitoria utilizada como punto de corte de resistencia.

nas semisintéticas como la amoxicilina (4 mg/l y 16 mg/l), la piperacilina y la ticarcilina, con porcentajes que variaron desde el 93,1% hasta el 40,2% (Tabla 2); y algunos fueron resistentes incluso en presencia de inhibidores de betalactamasas (ácido clavulánico y tazobactam) (Tabla 2). Hubo cepas con resistencia moderada a las cefalosporinas de segunda generación evaluadas (cefoxitina y cefotetán) (Tabla 2). También se observó resistencia a otros antibióticos de amplio uso contra bacterias anaerobias, como la clindamicina y el imipenem, pues el 32,2% y el 10,3% de las cepas, respectivamente, presentaron resistencia o sensibilidad disminuida (resultados intermedios) (Tabla 2). Los antibióticos más efectivos en inhibir el crecimiento del grupo *B. fra-*

*gilis* fueron la piperacilina y la ticarcilina asociadas con inhibidores de betalactamasas, el cloranfenicol y el metronidazol, pues más del 90% de los aislamientos fueron sensibles (Tabla 2).

La resistencia antimicrobiana de las especies incluidas en el grupo *B. fragilis* se muestra en la Tabla 3. No se incluyeron los datos de *B. eggerthii*, *B. merdae* ni *B. stercoris* debido a que el número de aislamientos de estas especies fue menor de diez. Al comparar los resultados de la especie *B. fragilis* con la totalidad del grupo, se pudo observar diferencias en algunos antibióticos. Así, por ejemplo, no hubo cepas de *B. fragilis* resistentes a la clindamicina ni al metronidazol (Tabla 3), en tanto que la totalidad del grupo

**Tabla 3. Porcentajes de resistencia antimicrobiana de cada especie del grupo *B. fragilis*.**

Antimicrobiano	CMI (R)* (mg/l)	<i>B. caccae</i> n = 10 (%)	<i>B. distasons</i> n = 11 (%)	<i>B. fragilis</i> n = 16 (%)	<i>B. ovatus</i> n = 10 (%)	<i>B. uniformis</i> n = 18 (%)	<i>B. vulgatus</i> n = 12 (%)
Ampicilina	4	100	91	100	100	0	100
Amoxicilina	16	90	82	75	90	94	25
Amoxicilina-ácido clavulánico	8/4	10	45	12	10	39	0
Piperacilina	64	40	82	31	40	78	25
Piperacilina-tazobactam	64/2	10	18	6	0	0	0
Ticarcilina	4	50	82	44	30	61	25
Ticarcilina-ácido clavulánico	64/2	10	18	6	0	11	0
Cefoxitina	32	20	37	19	30	56	8
Cefotetán	32	60	91	12	100	72	25
Imipenem	8	10	18	19	0	11	0
Clindamicina	4	30	36	0	30	61	17
Cloranfenicol	16	0	0	6	0	0	0
Metronidazol	16	10	10	0	0	6	17

\*Concentración mínima inhibitoria utilizada como punto de corte de resistencia.

presentó un 32,2% de resistencia o sensibilidad disminuida a la clindamicina y un 6,9% de resistencia al metronidazol (Tabla 2). De forma similar, la resistencia a las cefalosporinas de *B. fragilis* con respecto al grupo también fue menor: 19,0% frente a 31,0% de resistencia a la cefoxitina y 12,0% frente a 62,1% al cefotetán (Tablas 2 y 3).

En términos generales, la comparación entre las diferentes especies del grupo reveló que *B. distasonis* fue la más resistente, pues presentó los mayores porcentajes de resistencia a cinco fármacos: amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina sola y combinada con tazobactam, ticarcilina sola y con ácido clavulánico. Por otro lado, *B. vulgatus* fue la más sensible, ya que presentó los menores porcentajes de resistencia a tres de los fármacos evaluados: amoxicilina, piperacilina y cefoxitina; y ninguna resistencia a cinco de ellos: amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam, ticarcilina, imipenem y cloranfenicol (Tabla 3).

Cabe destacar que aunque la resistencia del grupo al cefotetán fue de un 46% (Tabla 2), en *B. ovatus* fue del 100% y en *B. distasonis* del 91% (Tabla 3).

Aunque la resistencia al imipenem y al metronidazol (fármacos muy utilizados en el tratamiento de las infecciones por anaerobios) fue menor del 10% para el grupo (Tabla 2), se presentó en casi todas las especies. De igual forma, la resistencia a la clindamicina (también de amplio uso) se observó en todas las especies, con excepción de *B. fragilis*, como ya se ha mencionado. Finalmente, es importante señalar que ninguno de los fármacos evaluados pudo combatir el crecimiento *in vitro* de todas las especies (Tabla 3).

## DISCUSIÓN

El grupo *B. fragilis* es predominante en la flora bacteriana normal del tracto gastrointestinal humano (5), de ahí que su hallazgo en el 80% de las muestras de heces normales no sea sorprendente. En concordancia con lo anterior, Stark y cols. (10) encontraron un 70% de las muestras de heces normales positivas para el grupo *B. fragilis*.

El promedio de 1,5 cepas por muestra encontrado en este estudio es ligeramente superior al 1,1% informado por Bressane y cols. (11). Las especies más frecuentes del grupo en la presente investigación (*B. uniformis*, *B. fragilis*, *B. vulgatus* y *B. thetaiotaomicron*) han sido aisladas de heces normales, así como de muestras clínicas (12), y son las cuatro más importantes de la flora intestinal, tanto en condiciones de salud como de enfermedad (13). Además, se encuentran entre las seis especies más frecuentes de bacteroides aisladas de muestras clínicas, en tanto que *B. ster-*

*coris* y *B. eggerthii* son las menos frecuentes (2), hallazgos que también se correlacionan con los de nuestra investigación. Según los estudios de Bressane y cols. (11) en población infantil, *B. stercoris* fue también la especie menos frecuente, aunque los porcentajes de otras especies varían considerablemente respecto a los nuestros.

Todas las cepas evaluadas fueron resistentes a la penicilina, tal y como era de esperar para las concentraciones de fármacos evaluadas (2 mg/l). Varios investigadores encuentran un 100% de cepas del grupo resistentes a la penicilina (0,5 mg/l) (5), en tanto que otros describen sensibilidades menores del 20% cuando evalúan 8 mg/l de penicilina (14). En 1982, Edson y cols. (15) ya señalaron que son necesarias concentraciones superiores a 50 mg/l para inhibir el 70% de los aislamientos de otros bacilos gramnegativos anaerobios distintos al grupo *B. fragilis*.

La detección de resistencia a las penicilinas sintéticas, con o sin inhibidores de betalactamasas (Tabla 2), se correlaciona con estudios previos que encuentran un 95% del grupo *B. fragilis* productor de betalactamasas (16). La resistencia a la amoxicilina-ácido clavulánico ha sido variable en diversos estudios: 10% en esta investigación, 0% en los trabajos de Betriu y cols. (16), 41% en los de Nakano y Ávila-Campos (17), y hasta el 93% a 100% según Koneman y cols. (14). Tal y como en otros estudios (2, 5, 18), ninguna de las cepas fue resistente a piperacilina-tazobactam.

La sensibilidad a la cefoxitina fue del 69%, similar a los hallazgos de Betriu y cols. (16), pero sólo del 37,9% para el cefotetán, inferior al descrito en ese estudio; sin embargo, otros investigadores han encontrado variaciones en la resistencia a las cefalosporinas a lo largo del tiempo (2, 19).

La resistencia a la clindamicina en el grupo *B. fragilis* viene observándose desde 1980, con variaciones del 5% al 15% según varios investigadores (20, 21) y del 33% al 70% según otros (22). Aldridge y O'Brien (2) demuestran un incremento en la resistencia, del 15% al 24%, en dos décadas, Betriu y cols. (18) informan de un 31,3%, y Teng y cols. (22) hallan un 33%. El hallazgo de resistencia o sensibilidad disminuida a la clindamicina en el 26,2% de los aislamientos tiene especial relevancia debido a que éste es uno de los antibióticos más utilizados en nuestro medio para combatir las infecciones por anaerobios. Incluso se ha demostrado ya la transmisión de la resistencia a la clindamicina por conjugación en el grupo *B. fragilis* (20), por lo que esta transmisión podría darse entre las cepas de la flora intestinal y, consecuentemente, la sensibilidad a la clindamicina puede llegar a disminuir debido a la presión de selección que ejerce.

También es preocupante el hallazgo de sólo un 89,7% de cepas sensibles al imipenem (Tabla 2), pues aunque al-

gunos investigadores ya han descrito cepas de *B. fragilis* resistentes (23, 24), éstas son infrecuentes (25) y la mayoría de los estudios encuentran un 95% a 100% de sensibilidad en las cepas investigadas (5, 6, 16, 17, 19).

El metronidazol, otro fármaco ampliamente utilizado en nuestro medio, podría ser más conveniente para el tratamiento de las infecciones endógenas por el grupo *B. fragilis*, pues sólo el 6,9% de las cepas evaluadas fue resistente. Sin embargo, es importante destacar que en otras latitudes este porcentaje es del 0% (5, 6, 10, 14, 16-18, 21) y la aparición de cepas resistentes, igual que en este estudio, es poco frecuente (26).

El análisis del patrón de sensibilidad de cada una de las especies reveló, tal y como se describió antes, que la especie *B. fragilis*, en términos generales, fue una de las más sensibles, pues no hubo cepas resistentes a varios antibióticos y los porcentajes de resistencia para otros de los fármacos evaluados fueron menores que en el resto del grupo. Esto se correlaciona con otros estudios (5, 18, 22) que la describen como la más sensible entre las especies del grupo *B. fragilis*. Sin embargo, es importante hacer notar que un tercio de las cepas resistentes al imipenem fueron *B. fragilis* (Tabla 3), del mismo modo que ha sucedido en otros lugares, donde los pocos aislamientos del grupo resistentes al imipenem son de la especie *B. fragilis* (5).

La mayor resistencia de *B. distasonis*, así como la menor resistencia de *B. ovatus* para algunos de los fármacos probados, en términos generales concuerda con lo informado por otros autores (14, 27). Concuerdan también con la literatura las variaciones en la sensibilidad a las cefalosporinas, dentro del grupo *B. fragilis*, que se encontraron en este estudio. Aldridge y cols. (5) informan que la cefoxitina es la más efectiva, con variaciones en la sensibilidad de las diferentes especies del 53% al 84%. En nuestro caso, estas variaciones fueron desde el 8% hasta el 56%, siendo más efectivo el cefotetán (sensibilidad del 12% al 100%), lo que refuerza la necesidad del cuidadoso manejo que debería hacerse de las cefalosporinas.

Como se ha comentado antes, varios estudios demuestran la sensibilidad de *Bacteroides* a fármacos como el metronidazol, el cloranfenicol y el imipenem, entre otros (26, 28). Por tanto, el hallazgo de varias especies resistentes a alguno de estos tres antibióticos (Tabla 3) debe tomarse como un signo de alarma para un uso más mesurado de estos medicamentos.

Shoemaker y cols. (29) informan del aislamiento de genes de resistencia en cepas obtenidas de pacientes hospitalizados y en personas sanas sin historia reciente de uso de antibióticos, lo que sugiere que la resistencia se está transfiriendo en la comunidad. El alto porcentaje de cepas por-

tadoras de estos genes de resistencia en personas que no están tomando antimicrobianos es consistente con la hipótesis de que, una vez adquiridos, estos genes de resistencia se mantienen de manera estable (20, 29). El colon humano constituye un ambiente propicio para la transferencia horizontal de genes (nutrientes abundantes, alta concentración de bacterias, entre otros), por lo que los genes de resistencia cromosómica y en plásmidos descritos en *Bacteroides* (17, 25) podrían ser transferidos fácilmente. El hallazgo de resistencia antimicrobiana en el grupo *B. fragilis* en esta investigación apoya esta idea y debe alertar a las autoridades sanitarias.

#### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica por el soporte económico.

**Correspondencia:** Evelyn Rodríguez Cavallini, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica, C.A. Tel.-Fax: 253 0066, 225 2374; e-mail: everoca@cariari.ucr.ac.cr

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Shoemaker, N.B., Wang, G.R., Salyers, A.A. *Multiple gene products and sequences required for excision of the mobilizable integrated Bacteroides element NBU1*. J Bacteriol 2000; 182: 928-936.
2. Aldridge, K.E., O'Brien, M. *In vitro susceptibilities of the Bacteroides fragilis group species: Change in isolation rates significantly affects overall susceptibility data*. J Clin Microbiol 2002; 40: 4349-4352.
3. Jousimies-Somer, H.R., Summanen, P.H., Wexler, H., Finegold, S.M., Gharbia, S.E., Shah, H.N. *Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella, Fusobacterium, and other anaerobic Gram negative bacteria*. En: Murray, P.R., Baron, E.J., Jorgensen, J.H., Tenover, M.A., Tenover, R.H. (Eds.) Manual of Clinical Microbiology, vol. 1, 8th ed. ASM Press, Washington 2003; 880-901.
4. Cáceres, M., Zhang, G., Weintraub, A., Nord, C.E. *Prevalence and antimicrobial susceptibility of enterotoxigenic Bacteroides fragilis in children with diarrhoea in Nicaragua*. Anaerobe 2000; 6: 143-148.
5. Aldridge, K.E., Ashcraft, D., O'Brien, M., Sanders, C.V. *Bacteremia due to Bacteroides fragilis group: Distribution of species,  $\beta$ -lactamase production, and antimicrobial susceptibility patterns*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 148-153.
6. Panigrahi, D., Rotimi, V.O., Dhar, R. y cols. *Anaerobic bacterial flora of intra-abdominal infections and their antimicrobial susceptibility pattern in Kuwait*. Anaerobe 2001; 7: 291-295.
7. Martínez, J.L., Baquero, F. *Interactions among strategies associated with bacterial infection: Pathogenicity, epidemicity and antibiotic resistance*. Clin Microbiol Rev 2002; 15: 647-679.
8. Hecht, D.W. *Anaerobes: Antibiotic resistance, clinical significance, and the role of susceptibility testing*. Anaerobe 2006; 3: 115-121.
9. Summanen, P., Baron, E.J., Citron, D.M., Strong, C.A., Wexler, H.M., Finegold, S.M. *Wadsworth Anaerobic Bacteriology Manual*, 5th ed. Star Publishing Co., Belmont 1993; 164-181.

10. Stark, C.A., Edlund, C., Sjostedt, S., Kristensen, G., Nord, C.E. *Antimicrobial resistance in human oral and intestinal anaerobic microflora*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1655-1669.
11. Bressane, A., Durigon, L.E., Ávila-Campos, M.J. *Prevalence of the Bacteroides fragilis group and enterotoxigenic Bacteroides fragilis in immunodeficient children*. Anaerobe 2001; 7: 277-281.
12. Holdeman, L.V., Kelley, R.W., Moore, W.E.C. *Anaerobic Gram-negative straight, curved and helical rods, family I. Bacteroidaceae*. En: Krieg, N.R., Holt, J.G. (Eds.). *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, vol 1. Williams & Wilkins, Baltimore 1984; 602-662.
13. Sears, L. *A dynamic partnership: Celebrating our gut flora*. Anaerobe 2005; 11: 247-251.
14. Koneman, E.W., Allen, S.D., Janda, W.M., Schreckenberger, P.C., Tenover, W.C. *The anaerobic bacteria*. En: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 5th ed. Lippincott, Philadelphia 1997; 709-775.
15. Edson, R.S., Rosenblatt, J.E., Lee, D.T., McVey, E.A. *Recent experience with antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria: Increasing resistance to penicillin*. Mayo Clin Proc 1982; 57: 737-741.
16. Betriu, C., Campos, E., Carbonero, C., Rodríguez-Avial, C., Picazo, J.J. *Susceptibilities of species of Bacteroides fragilis group to 10 antimicrobial agents*. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 671-673.
17. Nakano, V., Ávila-Campos, M.J. *Virulence markers and antimicrobial susceptibility of bacteria of the Bacteroides fragilis group isolated from stool of children with diarrhea in São Paulo, Brazil*. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 2004; 99: 307-312.
18. Betriu, C., Gómez, M., Sánchez, A., Palau, M.L., Picazo, J.J. *Piperacilina-tazobactam: Estudio comparativo de la actividad in vitro frente a Bacteroides del grupo fragilis*. Rev Esp Quimioterap 1997; 10: 161-166.
19. Silva e Souza, W., Santos Avelar, K.E., Martha Antunes, L.C., Araujo Lobo, L., Cavalcanti Piloto, R.M., De Souza Ferreira, M.C. *Resistance profile of Bacteroides fragilis isolated in Brazil. Do they shelter the cfiA gene?* J Antimicrob Chemother 2000 45: 475-481.
20. Mano de Carvalho, C.B., Moreira, J.L., Ferreira, M.C. *Transfer of clindamycin resistance between Bacteroides fragilis group strains isolated from clinical specimens*. Rev Microbiol 1998; 29: 183-186.
21. Oteo, J., Aracil, B., Alós, I., Cómez-Garcés, L. *High prevalence of resistance to clindamycin in Bacteroides fragilis group isolates*. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 691-693.
22. Teng, L.J., Hsueh, P.R., Tsai, J.C., Liaw, S.J., Ho, S.W., Luh, K.T. *High incidence of ceftioxin and clindamycin resistance among anaerobes in Taiwan*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2908-2913.
23. Alados, J.C., Martínez-Bocall, A., Miranda, C. y cols. *Actividad antimicrobiana de ornidazole y otros 6 antibióticos contra bacterias anaerobias*. Enferm Infecc Microbiol Clin 1991; 9: 219-222.
24. Bryskier, A. *Anti-anaerobic activity of antibacterial agents*. Expert Opin Invest Drugs 2001; 10: 239-267.
25. Wareham, D.W., Wilks, M., Ahmed, D., Brazier, J.S., Millar, M. *Anaerobic sepsis due to multidrug-resistant Bacteroides fragilis: Microbiological cure and clinical response with linezolid therapy*. Clin Infect Dis 2005; 40: 67-67.
26. Chaudhry, R., Mathur, P., Dhawan, B., Kumar, L. *Emergence of metronidazole-resistant Bacteroides fragilis, India*. Emerg Infect Dis CDC 2001; 7: 485-486.
27. Aldridge, K.E., Ashcraft, D., Cambre, K., Pierson, C.L., Jenkins, S.G., Rosenblatt, J.E. *Multicenter survey of the changing in vitro antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of Bacteroides fragilis group, Prevotella, Fusobacterium, Porphyromonas and Peptostreptococcus species*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1238-1243.
28. Wojcik-Stojek, B., Bulanda, M., Martirosian, G., Heczko, P., Meisel-Mikolajczyk, F. *In vitro antibiotic susceptibility of Bacteroides fragilis strains isolated from excised appendix of patients with phlegmonous or gangrenous appendicitis*. Int J Antimicrob Agents 2000; 16: 341-346.
29. Shoemaker, N.B., Vlamakis, H., Hayes, K., Salyers, A.A. *Evidence for extensive resistance gene transfer among Bacteroides spp. and among Bacteroides and other genera in the human colon*. Appl Environ Microbiol 2001; 67: 561-568.