

Antimicrobians
(Joaquim Ruiz, ed.)

Treballs de la SCB. Vol. 55 (2004) 11-18

RESISTÈNCIA BACTERIANA. ASPECTES GENERALS

FRANCESC MARCO

Servei de Microbiologia, Hospital Clínic, IDIBAPS, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona.

Adreça per a la correspondència: Francesc Marco. Servei de Microbiologia, Hospital Clínic, IDIBAPS, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona. Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
Adreça electrònica: fmarco@clinic.ub.es.

RESUM

La resistència a antimicrobians va aparèixer allora que els antibiòtics mateixos. Actualment abasta tots els antibacterians coneguts i és un dels principals problemes de salut mundials. Aquest capítol fa una repassada per sobre dels principals mecanismes de resistència.

Paraules clau: resistència, antibiòtics, antimicrobians.

SUMMARY

Resistance to antibiotics was described at the same time that the first antimicrobial agents. It currently affects all known antibacterial agents, being one of the main health problems at worldwide. This chapter is devoted to explain the main mechanisms of antimicrobial resistance.

Keywords: resistance, antibiotics, antimicrobial agents.

INTRODUCCIÓ

Tot i que la situació actual de resistència als antimicrobians que presenten molts bacteris ens podria fer pensar que estem davant d'un fenomen relativament recent, una visió històrica de l'evolució de la microbiologia ens indica que el problema de la resistència bacteriana va aparèixer quasi al mateix temps que es descobria que determinades substàncies podien destruir els microorganismes. De fet, a darrers del segle XIX es va constatar que alguns microorganismes podien sobreviure en presència de dosis letals dels «compostos antimicrobi-

ans» que en aquells moments es coneixien. Els estudis inicials realitzats van concebre la resistència microbiana en termes d'adaptació als agents tòxics (Kossiakoff, 1887). Va ser Ehrlich qui va introduir l'any 1907 el concepte d'*organismes resistents*, en observar com *Trypanosoma brucei* desenvolupava resistència a la p-roseanilina (Ehrlich, 1907), i poc després, el 1911, Morgenroth i Kaufmann descrivien com el pneumococ adquiria resistència a l'etilhidrocupreïna (Morgenroth i Levy, 1911). Amb el descobriment dels antibiòtics i la seva aplicació en el tractament de les infeccions, l'estudi de la resistència a aquests compostos va

adquirir major rellevància. Molt aviat es va detectar l'aparició de resistència a antimicrobians completament nous, com la sulfonamida el 1939 (Maclean *et al.*, 1939), la penicillina el 1941 (Abraham *et al.*, 1941) o l'estreptomicina el 1946 (Murray *et al.*, 1946).

Als anys cinquanta van aparèixer bacteris amb resistència a diversos antibiòtics, i aquesta resistència no es podia explicar simplement per l'existència de mutacions aleatòries; a més a més, els patrons de resistència eren complexos i no encaixaven dintre d'un model mutacional simple. Investigadors japonesos van suggerir que la resistència a diversos antibiòtics es podia transmetre entre els bacteris tant *in vivo* com *in vitro* (Akiba *et al.*, 1960). Estudis posteriors van permetre conèixer l'existència d'un mecanisme de transferència de gens, el factor R, un element genètic extracromosòmic que actualment denominem *plasmidi* (Watanabe *et al.*, 1963).

Amb la millor comprensió de la genètica de la resistència als antibiòtics i la classificació dels tipus de resistència es van poder esbrinar les bases bioquímiques d'aquesta resistència. Així, el paper específic de la penicillina amb el bloqueig de la síntesi de la paret celular, juntament amb el coneixement de les estructures que envolten els bacteris, pot explicar la sensibilitat dels bacteris grampositius i la resistència dels gramnegatius a aquest antibiòtic. De la mateixa manera, el coneixement del seu procés metabòlic ens va permetre esbrinar que la penicillina era freqüentment inactivada per degradació mitjançant uns enzims anomenats β -lactamases. Estudis bioquímics detallats dels diversos mecanismes d'acció dels antibiòtics han contribuït que coneguem les diverses maneres en què els microorganismes han evolucionat per convertir-se en resistents a aquests agents.

Als anys setanta, les investigacions en resistència als antibiòtics van obrir-se a nous aspectes no previstos fins llavors. Es va estudiar com entraven els antibiòtics a l'interior dels bacteris i el paper que podien desenvol-

lupar les estructures de la paret celular, les proteïnes de la membrana externa i l'estructura capsular. Mutacions als gens que codificaven les proteïnes de la membrana externa s'associaven amb una sensibilitat alterada a alguns antibiòtics. Aquestes proteïnes, denominades *porines* i codificades per gens *Omp*, estan involucrades en el transport de substàncies o compostos que necessita el bacteri, com aminoàcids, però també són utilitzades pels antibiòtics per penetrar al seu interior. Un fet remarcable dels anys vuitanta va ser l'estreta cooperació que es va establir entre el treball de laboratori i l'epidemiologia, gràcies als estudis que intentaven analitzar l'origen de la resistència als antibiòtics i el fenomen de la seva transferència entre microorganismes. Probablement, un dels temes més importants de la bacteriologia als anys noranta ha estat el reconeixement públic de la resistència als antibiòtics i les discussions que això ha generat.

Actualment, el nombre d'antibiòtics als quals els bacteris no han desenvolupat resistència és més aviat escàs, però fins i tot en aquests casos, com passa amb la vancomicina, els bacteris han trobat la manera de fer-hi front. Així, la resistència als antibiòtics s'ha convertit en un autèntic problema de salut pública en el qual intervenen nombrosos factors, tant en la seva aparició com en el posterior manteniment. Probablement, el més important d'aquests factors és la utilització dels antibiòtics. Només cal pensar en el fet que cada any es fan servir al món centenars de milers de tones d'antibiòtics. Tot i que no es disposa de xifres precises en molts països, aproximadament la meitat d'aquests antibiòtics es fan servir per tractar o prevenir infeccions humanes i l'altra meitat s'utilitza en l'agricultura. A aquest volum cal afegir una quantitat desconeguda d'antibiòtic actiu que arriba al medi ambient alliberat per les plantes de tractament d'aigües residuals. Tot això ha contribuït al fet que bacteris provinents del món animal, de plantes o fins i tot bacteris utilitzats en la generació de productes modificats genèticament

tinguin marcadors de resistència que poden ser adquirits per bacteris que poden infectar els humans (Salyers *et al.*, 2002).

TIPUS DE RESISTÈNCIA ALS ANTIBIÒTICS

Els bacteris poden expressar bàsicament dos tipus de resistència als antibiòtics:

- a) Resistència natural o primària.
- b) Resistència adquirida.

En el primer cas, els bacteris presenten una resistència intrínseca a un determinat antibiòtic, ja sigui per impermeabilitat, manca d'un sistema de transport o desactivació de l'antibiòtic. La resistència adquirida es pot produir per mutació d'algun gen propi del bacteri, per adquisició de gens de resistència exògens o per mutacions en gens adquirits.

La interacció entre l'antibiòtic i la seva diàna sol ser bastant específica; per tant, mutacions puntuals en un gen donen lloc a canvis en una base que pot alterar aquestes interaccions. Són exemples de resistències mutacionals la resistència a fluoroquinolones per mutació en *gyrA* i la topoisomerasa IV (Martínez *et al.*, 1998), la mutació ribosòmica en la resistència a estreptomina (Eliopoulos *et al.*, 1984) o mutacions en *ropB* i resistència a rifampicina (Wehrli *et al.*, 1983). Altres exemples que afecten processos cel·lulars són la disminució de l'expressió de la porina OMPD2 en *P. aeruginosa* i la resistència a imipenem (Livermore, 1992) o mutacions al gen *ampD* que regula l'expressió de la β -lactamasa cromosòmica d'*Enterobacter* sp. que dona lloc a una sobreexpressió del gen *ampC* (Jacobs *et al.*, 1997).

Mitjançant l'adquisició de determinants genètics de resistència els bacteris recorren als clàssics mecanismes d'intercanvi genètic: transformació, conjugació i transducció. Amb la transformació, el bacteri adquireix el DNA directament del medi ambient, en circumstàncies favorables, a partir d'un altre bacteri que

ha alliberat el seu material genètic. Aquest nou material genètic es recombina amb el cromosoma del bacteri receptor en aquelles regions on hi ha suficient homologia i pot donar lloc a gens funcionals. Un exemple d'aquest tipus de resistència el trobem en *Streptococcus pneumoniae* i la resistència a penicil·lina i cefalosporines (Hakenbeck *et al.*, 1998). La conjugació plasmídica és probablement el mecanisme més freqüent per intercanviar material genètic amb el qual adquireixen una gran varietat de gens, que un cop a l'interior del bacteri poden transferir-se a altres plasmidis o integrar-se al cromosoma. L'adquisició de material genètic per l'acció d'un bacteriòfag (virus) es coneix com a *transducció* i permet al bacteri adquirir una quantitat relativament petita de DNA (no més de 40 kb). Altres sistemes per adquirir gens de resistència són els transposons i els integrons.

L'exemple més característic d'aparició de resistència als antibiòtics per mutacions en gens adquirits són probablement les β -lactamases d'espectre ampliat. Aquests enzims deriven, en una gran majoria dels casos, dels enzims de tipus TEM que es van començar a detectar poc després d'iniciar-se la comercialització de l'ampicil·lina. Són codificats per gens de localització plasmídica i apareixen en produir-se mutacions puntuals al gen que codifica la β -lactamasa.

MECANISMES BIOQUÍMICS DE RESISTÈNCIA ALS ANTIBIÒTICS

Els mecanismes bàsics pels quals un bacteri pot expressar resistència a un antibiòtic són:

- a) Modificació de la diàna o molècula sobre la qual actua l'antibiòtic.
- b) Modificació, alteració o desactivació de l'antibiòtic.
- c) Disminució de la quantitat d'antibiòtic que pot accedir a la diàna. Això pot produir-se per una disminució en l'entrada de l'antibiòtic a l'interior del bacteri per problemes de

permeabilitat, o bé perquè hi ha un augment de l'eliminació de l'antibiòtic des de l'interior del bacteri mitjançant un sistema d'expulsió activa.

RESISTÈNCIA PER MODIFICACIÓ DE LA DIANA

Antibiòtics β -lactàmics

La resistència per modificació de la diana, sobre la qual actuen els antibiòtics β -lactàmics, es produeix per modificació de les proteïnes (PBP, *penicillin binding proteins*) sobre les quals actuen aquests compostos. Aquesta mena de resistència la trobem fonamentalment en bacteris grampositius i n'hi ha diverses maneres: adquisició d'una proteïna amb baixa afinitat, recombinació d'una PBP sensible amb varietats més resistents, major expressió d'una determinada PBP o mutacions puntuals que disminueixen l'afinitat d'una PBP pels antibiòtics β -lactàmics.

Potser l'exemple més clar de resistència als antibiòtics per expressió d'una PBP de baixa afinitat és la resistència a l'oxacil·lina en *Staphylococcus aureus*. La PBP 2a és una proteïna codificada pel gen *mecA* de localització cromosòmica (regió *mec*) que confereix resistència a tots els antibiòtics β -lactàmics i que no trobem en els *S. aureus* sensibles a l'oxacil·lina. L'origen del gen *mecA* és desconegut, però s'ha suggerit que podria procedir d'algun estafilococ coagulans negatiu. L'expressió del gen *mecA* és complexa, no és del tot coneguda i està controlada per l'activitat de diversos gens inductors (*mecI*, *blaI*) i repressors (*mecR1*, *blaR1*). A més a més, també està influïda per l'expressió d'altres gens: *fem* (factors essencials de la resistència a la meticil·lina) i *aux* (auxiliars).

Streptococcus pneumoniae, estreptococs del grup viridans, *Neisseria gonorrhoeae* o *Neisseria meningitidis* són microorganismes amb capacitat d'experimentar fenòmens de trans-

formació natural o captació de DNA del medi ambient. Gràcies a aquesta capacitat es pot produir una recombinació dels gens de les seves PBP amb gens responsables de la síntesi de PBP d'altres microorganismes, tot adoptant un patró en mosaic. Les modificacions en diverses proteïnes (PBP 2X, PBP 2B i PBP 1A) són les responsables de resistència a la penicil·lina en *S. pneumoniae*; en canvi, només es requereixen modificacions a les PBP 2X i PBP 1A perquè aparegui resistència a les cefalosporines (Barcus *et al.*, 1995). Els gens exògens en *S. pneumoniae* procedeixen d'estreptococs del grup viridans (Amoroso *et al.*, 2001) i en l'expressió de la resistència que confereixen intervien gens auxiliars (*fibA*, *fibB*). En *N. meningitidis* i *N. gonorrhoeae* aquests gens s'han adquirit a partir d'espècies de *Neisseria* comensals amb major resistència a la penicil·lina (Spratt *et al.*, 1989).

La resistència als antibiòtics β -lactàmics per una major expressió d'una determinada PBP és un fet poc freqüent. L'exemple més clar és l'augment del nivell de resistència a la penicil·lina en *Enterococcus faecium* per sobreexpressió de PBP5 (Rice *et al.*, 2001). En aquest microorganisme és més habitual l'existència de mutacions puntuals en els gens de les PBP (PBP5) que condicionen una menor afinitat pels β -lactàmics i unes CMI de la penicil·lina superiors als 1000 $\mu\text{g/ml}$.

Glicopèptids

La vancomicina i la teicoplanina actuen sobretot unint-se a la terminació D-Ala-D-Ala del pentapèptid precursor del peptidoglicà. La resistència als glicopèptids es produeix quan se sintetitzen precursors alterats (terminació D-Ala-D-Lac) que no permeten la unió amb la vancomicina, ja que es redueix de manera notable l'afinitat per l'antibiòtic. És una resistència adquirida que trobem fonamentalment en enterococs. Hi ha descrits sis tipus de resistència als glicopèptids: VanA, VanB,

VanC, VanD, VanE i VanG. Les dues primeres són les més importants des d'un punt de vista clínic i la resistència VanC és intrínseca en les espècies *E. casselifalvus* i *E. gallinarum* (terminació D-Ala-D-Ser). En la codificació de la resistència VanA i VanB intervenen diversos gens per expressar la resistència (*vanH* i *vanA*, *vanX* o *vanH_B*, *vanB* i *vanX_B*), amplificar-la (*vanY* i *vanZ* o *vanY_B* i *vanW*) o regular la transcripció dels tres gens essencials (*vanS_B* i *vanR_B* o *vanS_B* i *vanR_B*) (Arthur *et al.*, 1996).

El fenotipus de resistència VanA comporta resistència a vancomicina i teicoplanina, i el vanB només a la vancomicina, tot i que, almenys *in vitro*, la teicoplanina sembla activa, perquè no indueix l'expressió de la resistència, però si s'utilitza *in vivo* pot expressar-se durant el tractament. Els operons *vanA* i *vanB* són codificats per transposons (Tn1546 el *vanA* i Tn1549 o Tn5382 el *vanB*) i s'han descrit sobretot en *E. faecium* i *E. faecalis* (Arthur *et al.*, 1993; Garnier *et al.*, 2000).

Macròlids i lincosamines

Un dels mecanismes de resistència més importants als macròlids i lincosamines és la metilació del ribosoma, que impedeix la unió d'eritromicina i clindamicina. Hi ha diversos gens que codifiquen aquesta resistència (gens *erm*), la qual pot ser constitutiva (resistència a macròlids, lincosamines i estreptogramines) o induïble (resistència a macròlids de catorze i quinze àtoms, però no a clindamicina i estreptogramines) (Roberts *et al.*, 1999).

Fluoroquinolones

El mecanisme de resistència a les fluoroquinolones més important es produeix per mutacions espontànies als gens que codifiquen els enzims topoisomerases (DNA-girasa i topoisomerasa iv). Tots dos enzims estan compostos per dues subunitats, GyrA i GyrB, i ParC

i ParE. Les mutacions en GyrA i ParC són les més freqüents i la combinació de diverses mutacions confereix un nivell de resistència més elevat (Pidcock, 1999).

Rifampicina

La resistència a la rifampicina es produeix per una mutació puntual en el gen *rpoB* que condiciona una alteració d'un aminoàcid en l'enzim RNA-polimerasa dependent del DNA (Wehrli, 1983). És una resistència de baix grau que se selecciona fàcilment durant un tractament si la rifampicina no es combina amb altres antibiòtics.

Trimetoprim/sulfametoxazole

Trimetoprim i sulfametoxazole són inhibidors de dos enzims, dihidrofolat-reductasa (DHFR) i àcid dihidropteròic-sintasa (DHPS), respectivament, els quals actuen de manera seqüencial en la formació de tetrahidrofolat (THF). La resistència adquirida al trimetoprim més important és l'adquisició de gens *dhfr* que condicionen la secreció d'un enzim amb baixa afinitat pel fàrmac (Huovinen, 2001). Mutacions puntuals als gens cromosòmics *dhps* o adquisició de nous gens via transformació o recombinació incorporats en integrons que, al mateix temps, estan integrats en plasmidis, són el mecanisme de resistència habitual al sulfametoxazole (Huovinen, 2001).

RESISTÈNCIA PER MODIFICACIÓ ALTERACIÓ O DESACTIVACIÓ DE L'ANTIBIÒTIC

Antibiòtics β -lactàmics

Les β -lactamases constitueixen un grup heterogeni de proteïnes que hidrolitzen l'anell β -lactàmic i formen un complex sense activi-

tat antibacteriana. Actualment es classifiquen segons la similitud en la seqüència d'aminoàcids (sistema d'Ambler) o segons la similitud funcional, perfil de substrat i d'inhibició (sistema de Bush-Jacoby-Medeiros) (Livermore, 1995). Les β -lactamases són codificades per gens de localització cromosòmica, plasmídica o en transposons i es poden produir de manera constitutiva o induïble en presència del substrat. En els microorganismes grampositius les β -lactamases es comporten com exoenzims i són secretades a l'entorn del bacteri; en canvi, en els bacteris gramnegatius es troben localitzades a l'espai periplasmàtic. En la família *Enterobacteriaceae*, les dues β -lactamases més freqüents són la TEM-1 (plasmídica) i la SHV-1 (cromosòmica), i es comporten com penicillinases amb escassa o nul·la activitat per les cefalosporines (Livermore, 1995). En els darrers anys han aparegut un grup de β -lactamases, derivades de les TEM-1 i SHV-1, amb un espectre hidrolític molt superior, que desactiven les cefalosporines de tercera generació i els monobactams. Es coneixen amb el nom de *β -lactamases d'espectre ampliat* i apareixen com a conseqüència de mutacions seqüencials al gen que codifica l'enzim. Es troben amb més freqüència en *E. coli* i *Klebsiella pneumoniae*, els microorganismes on trobem els enzims originals, TEM-1 i SHV-1, respectivament (Livermore, 1995). En altres gèneres com *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Providencia* o *Pseudomonas* les β -lactamases habituals són generalment cefalosporinases d'origen cromosòmic. La seva producció pot ser constitutiva o induïble per β -lactàmics amb capacitat per hidrolitzar cefalosporines de tercera generació (Livermore, 1995).

Antibiòtics aminoglicòsids

Els enzims modificadors d'aminoglicòsids són enzims específics que actuen sobre els grups amino o hidroxil de la molècula de l'antibiòtic i disminueixen d'aquesta manera

el grau d'unió a la fracció 30S del ribosoma. Es classifiquen en fosfotransferases, adeniltransferases i acetiltransferases, segons la seva capacitat per modificar aquests grups (fosforilació, adenilació o acetilació) (Azucena *et al.*, 2001). La producció d'aquests enzims és la manera més freqüent de resistència als aminoglicòsids i els gens responsables estan localitzats en transposons, plasmidis o bé al cromosoma per inserció d'un transposó.

Cloramfenicol

El mecanisme més freqüent de resistència a aquest antibiòtic és la producció d'una acetiltransferasa. És habitual que els gens responsables (*cat*) estiguin localitzats en plasmidis petits, amb múltiples còpies. L'enzim acetila els dos grups hidroxil de la molècula en una reacció en la qual també participa l'acetilcoenzim A. Els derivats formats no tenen capacitat per unir-se a la subunitat 50S del ribosoma i inhibir la peptidiltransferasa. Hi ha descrits diversos tipus d'acetiltransferasa (cinc tipus en *S. aureus* i tres en bacteris gramnegatius).

RESISTÈNCIA PER DISMINUCIÓ DE LA PERMEABILITAT O PER AUGMENT DE L'EXPULSIÓ

Diversos antibiòtics entren a l'espai periplasmàtic del bacteri a través d'unes proteïnes específiques o *porines*, situades a la membrana externa dels bacteris gramnegatius, generalment OmpC i OmpF. Una disminució o manca de síntesi d'aquestes porines comporta una menor sensibilitat als fàrmacs que els utilitzen. Diversos antibiòtics es poden veure afectats per aquest mecanisme de resistència: tetraciclins, fluoroquinolones o β -lactàmics.

La resistència per augment de l'expulsió de l'antibiòtic de l'interior del bacteri amb disminució de la seva concentració és més important. Els sistemes d'expulsió en els bacteris

gramnegatius s'estenen des de la membrana citoplasmàtica fins a la membrana externa; en canvi, en els bacteris grampositius només necessiten travessar la membrana citoplasmàtica. Aquests sistemes actuarien de manera fisiològica en els bacteris eliminant substàncies tòxiques i les mutacions als gens reguladors incrementarien la seva expressió, amb la consegüent expulsió dels antibiòtics. Hi ha descrits diversos sistemes d'expulsió activa que afecten una àmplia varietat d'antibiòtics. Per exemple, NorA en *S. aureus*, que afecta entre altres compostos les fluoroquinolones (Neyfakh *et al.*, 1993) o MexB, MexD o MexF en *P. aeruginosa*, que afectaria antibiòtics β -lactàmics, tetraciclins i fluoroquinolones (Li *et al.*, 1994). En *S. pneumoniae* o *S. pyogenes* l'expressió del sistema d'expulsió Mef (gens *mef E* i *mef A*) condiciona resistència a l'eritromicina (macròlids de catorze i quinze àtoms) però no a la clindamicina, els macròlids de setze àtoms i les estreptogramines (fenotipus M) (Sutcliffe *et al.*, 1996).

BIBLIOGRAFIA

- ABRAHAM, E. P.; CHAIN, E.; FLETCHER, C. M.; GARDNER, A. D.; HEATLEY, N. G.; JENNINGS, M. A.; FLOREY, H. W. (1941). «Further observations on penicillin». *Lancet*, vol. 2, pàg. 177-189.
- AKIBA, T.; KOYAMA, K.; ISHIKI, Y.; KIMURA, S.; FUKUSHIMA, T. (1960). «On the mechanism of the development of multiple-drug-resistant clones of *Shigella*». *Jap. J. Microbiol.*, vol. 4, pàg. 219-227.
- AMOROSO, A.; DEMARES, D.; MOLLERACH, M.; GUTKIND, G.; COYETTE, J. (2001). «All detectable high-molecular-mass penicillin-binding proteins are modified in a high-level beta-lactam-resistant clinical isolate of *Streptococcus mitis*». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 45, pàg. 2075-2081.
- ARTHUR, M.; MOLINAS, C.; DEPARDIEU, F.; COURVALIN, P. (1993). «Characterization of Tn1546, a Tn3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147». *J. Bacteriol.*, vol. 175, pàg. 117-127.
- ARTHUR, M.; REYNOLDS, P.; COURVALIN, P. (1996). «Glycopeptide resistance in enterococci». *Trends Microbiol.*, vol. 4, pàg. 401-407.
- AZUCENA, E.; MOBASHERY, S. (2001). «Aminoglycoside-modifying enzymes: mechanisms of catalytic processes and inhibition». *Drug Resist. Update*, vol. 4, pàg. 106-117.
- BARCUS, V. A.; GHANEKAR, K.; YEO, M.; COFFEY, T. J.; DOWSON, C. G. (1995). «Genetics of high level penicillin resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*». *FEMS Microbiol. Lett.*, vol. 126, pàg. 299-303.
- CHAMBERS, H. F. (1997). «Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications». *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 10, pàg. 781-791.
- EHRlich, P. (1907). «Chemotherapie trypanosomen-studien». *Berl. Klin. Wochenschr.*, vol. 44, pàg. 233-238.
- ELIOPOULOS, G. M.; FARBER, B. F.; MURRAY, B. E.; WENNERSTEN, C.; MOELLERING JR., R. (1984). «Ribosomal resistance of clinical enterococcal isolates to streptomycin». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 25, pàg. 398-399.
- GARNIER, F.; TAOURIT, S.; GLASER, P.; COURVALIN, P.; GALIMAND, M. (2000). «Characterization of transposon Tn1549, conferring VanB-type resistance in *Enterococcus* sp.» *Microbiology*, vol. 146, pàg. 1481-1489.
- HAKENBECK, C. J.; COYETTE, J. (1998). «Resistant penicillin-binding proteins». *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 54, pàg. 332-340.
- HOUVINEN, P. (2001). «Resistance to trimetoprim-sulfamethoxazole». *Clin. Infect. Dis.*, vol. 32, pàg. 1608-1614.
- JACOBS, C.; FRER, J. M.; NORMAN, S. (1997). «Cytosolic intermediates for cell wall biosynthesis and degradation control inducible β -lactam resistance in gram-negative bacteria». *Cell*, vol. 88, pàg. 823-832.
- KOSSIAKOFF, M. G. (1887). «De la propriété que possèdent les microbes de s'accomoder aux les milieux antiseptiques». *Ann. Inst. Pasteur*, vol. 1, pàg. 465-476.
- LI, X. Z.; MA, D.; LIVERMORE, D. M.; NIKAIKO, H. (1994). «Role of efflux pump(s) in intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: active efflux as a contributing factor to β -lactam resistance». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 38, pàg. 1742-1752.
- LIVERMORE, D. M. (1992). «Interplay of impermeability and chromosomal β -lactamase activity in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 36, pàg. 2046-2048.
- (1995). « β -lactamases in laboratory and clinical resistance». *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 8, pàg. 557-584.
- MACLEAN, I. H.; ROGERS, K. B.; FLEMING, A. M. (1939). «693 and pneumococci». *Lancet*, vol. 1, pàg. 562-568.
- MARTÍNEZ, J. L.; ALONSO, A.; GÓMEZ-GÓMEZ, J. M.; BAQUERO, F. (1998). «Quinolone resistance by mutations in chromosomal gyrase genes. Just the tip of the iceberg?» *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 42, pàg. 683-688.
- MORGENROTH, J.; LEVY, R. (1911). «Chemotherapie der pneumokokkeninfektion». *Berl. Klin. Wochenschr.*, vol. 48, pàg. 1560.
- MURRAY, R.; KILHAM, L.; WILCOX, C.; FINLAND, M. (1946). «Development of streptomycin resistance of Gram-negative bacilli in vitro and during treatment». *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.*, vol. 63, pàg. 470-474.
- NEYFAKH, A. A.; BORSCH, C. M.; KAATZ, G. W. (1993).

- «Fluoroquinolone resistance protein NorA of *Staphylococcus aureus* is a multidrug efflux transporter». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 37, pàg. 128-129.
- PIDDOCK, L. J. (1999). «Mechanisms of fluoroquinolone resistance: an update 1994-1998». *Drugs*, vol. 58 (supl. 2), pàg. 11-18.
- RICE, L. B.; CARIAS, L. L.; HUTTON-THOMAS, R.; SIFAOU, F.; GUTMANN, L.; RUDIN, S. D. (2001). «Penicillin-binding protein 5 and expression of ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 45, pàg. 1480-1486.
- ROBERTS, M. C.; SUTCLIFFE, J.; COURVALIN, P.; JENSEN, L. B.; ROOD, J.; SEPPALA, H. (1999). «Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 43, pàg. 2823-2830.
- SALYERS, A. A.; SHOEMAKER, N. B.; BONHEYO, G. T. (2002). «The ecology of antibiotic resistance genes». A: LEWIS, K.; SALYERS, A. A.; TABER, H. W.; WAX, R. G. [ed.] *Bacterial resistance to antimicrobials*. Nova York: Marcel Dekker, pàg. 1-17.
- SHAW, W. V. (1983). «Chloramphenicol acetyltransferase: enzymology and molecular biology». *Crit. Rev. Biochem.*, vol. 14, pàg. 1-46.
- SPRATT, B. G.; ZHANG, Q. Y.; JONES, D. M.; HUTCHINSON, A.; BRANNIGAN, J. A.; DOWSON, C. G. (1989). «Recruitment of a penicillin-binding protein gene from *Neisseria flavescens* during the emergence of penicillin resistance in *Neisseria meningitidis*». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 86, pàg. 8988-8992.
- SUTCLIFFE, J.; TAIT-KAMRADT, A.; WONDRACK, L. (1996). «*Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by an efflux system». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 40, pàg. 1817-1824.
- WATANABE, T. (1963). «Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria». *Bact. Rev.*, vol. 27, pàg. 87-115.
- WEHRLI, W. (1983). «Rifampin: mechanisms of action and resistance». *Rev. Infect. Dis.*, vol. 5 (supl. 3), pàg. S407-S411.