

ALTRES ANTIBACTERIANS

CARME VIDAL,¹ MARINA SEGURA² I CARMEN SANTOS¹

¹ *Unitat de Seqüenciació, Hospital Son Dureta.*

² *Servei de Microbiologia, Hospital Son Dureta.*

Adreça per a la correspondència: Carme Vidal. Unitat de Seqüenciació, Hospital Son Dureta. Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. Adreça electrònica: *cvidal@hsd.es*.

RESUM

Es fa un breu repàs a un seguit d'antimicrobians, analitzant els seus mecanismes d'acció i els principals mecanismes de resistència.

Paraules clau: cloramfenicol, sulfamides, lincosamides, oxazolidones.

SUMMARY

A brief report of action mechanisms in a series of antimicrobial agents is performed, taking resistance mechanisms into account.

Keywords: chloramphenicol, sulphamides, lincosamides, oxazolidons.

SULFAMIDES

Les sulfamides varen ser els primers agents antibacterians eficaços emprats en el tractament de les infeccions en l'home, i el seu descobriment en la dècada dels anys 1930-1940 fou el punt de partida del tractament antiinfecció. Són antimicrobians sintètics, bacteriostàtics, d'ampli espectre, amb activitat, inicialment, enfront de gran varietat de microorganismes grampositius i gramnegatius, però amb el posterior desenvolupament d'una elevada resistència. Dins de les sulfamides existeixen nombrosos compostos amb propietats farmacocinètiques i efectes secundaris diferents; malgrat això, tots comparteixen

el mateix mecanisme d'acció i les resistències creuades són freqüents (Greenwood, 2003; Skold, 2000; Huovinen, 2001; Perez-Trallero i Iglesias, 2003). Actuen sinèrgicament amb components de la família de la diaminopirimidina, com la piremetamina i el trimetoprim. Actualment el paper terapèutic de les sulfamides soles és excepcional, i la sulfadiazina i la combinació sulfametoxazole més trimetoprim són les úniques sulfamides d'ús sistèmic utilitzades. La combinació de sulfadoxina amb piremetamina (Fansidar), no està comercialitzada a Espanya, però es pot obtenir mitjançant medicaments estrangers.

TAULA 1. Principals components de les sulfamides

Mecanismes d'acció	Nom genèric
Sulfamides d'acció curta o intermèdia	Sulfamides d'ús general Sulfatiazole Sulfadiazina Sulfadimidina Sulfametoxazole Compostos altament solubles
Sulfamides d'acció perllongada	Sulfisoxazole Sulfametizole Sulfasomidina Sulfametoxipiridazina Sulfadimetoxina
Sulfamides d'ús intestinal	Sulfadoxina Sulfaguanidina Sulfatalidina Sulfasuxidina
Sulfamides d'ús tòpic	Sulfasalazina Acetat de mafenida Sulfadiazina argèntica Sulfacetamida de Na

Estructura i classificació

Les sulfamides d'utilització en clínica són derivats de la sulfanilamida, i la seva estructura és similar a l'àcid paraaminobenzoic (PABA), un factor que necessiten els bacteris per a la síntesi de l'àcid fòlic (vegeu les figures 1 i 2). La classificació de les sulfonamides utilitzades en la clínica es basa en els diferents patrons d'absorció i excreció, i es poden agrupar actualment en quatre classes (vegeu la taula 1).

Mecanisme d'acció

El mecanisme d'acció és similar en tots els membres del grup, i és secundari a la seva analogia estructural amb el PABA. Aquesta analogia els permet establir un antagonisme competitiu per l'enzim bacterià *dihidropteroic-sintasa*, enzim que catalitza al bacteri el pas de PABA a àcid dihidropteroic, precursor de l'à-

cid fòlic necessari per a la síntesi de precursors dels àcids nucleics bacterians. Les sulfamides presenten una major afinitat per l'enzim dihidropteroic-sintasa en lloc del seu substrat natural, i això en comporta la interferència, una disminució en la síntesi d'àcid fòlic i, secundàriament, la producció de nucleòtids per part del bacteri, fet que es manifesta en un efecte bacteriostàtic amb la consegüent inhibició del creixement bacterià (Zinner i Mayer, 2000).

Mecanisme de resistència

La resistència a sulfamides és un fenomen creixent i generalitzat que afecta un gran nombre de bacteris, i la resistència creuada és freqüent entre els components del grup. Han estat implicats diferents mecanismes: disminució de la permeabilitat, expulsió activa i alteracions enzimàtiques que permeten la producció d'àcid fòlic per una via alternativa o per hiperproducció de PABA (Landy *et*

al., 1943). La resistència pot ser deguda a mutacions en els gens *dhps* del cromosoma bacterià que indueixen modificacions en l'estructura de l'enzim dihidropteròic-sintasa, que fa perdre l'afinitat per l'antimicrobià (Wolf i Hotchkiss, 1943; Jonsson *et al.*, 2003). També s'han descrit almenys dos plasmidis (suII i suIII) codificadors d'enzims que impliquen modificacions de la sintasa i disminució de la permeabilitat (Swedberg *et al.*, 1979; Radstrom i Swedberg, 1988).

DIAMINOPIRIMIDINES I ASSOCIACIONS

Les diaminopirimidines, trimetoprim i pirimetamina són anàlegs al radical pteridínic de l'àcid dihidrofòlic. El trimetoprim és la 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibenzil)-pirimidina, que s'uneix a l'enzim dihidrofolat-reductasa, i impedeix la síntesi de l'àcid fòlic (vegeu la figura 3). Potencia l'activitat de les sulfamides en produir una inhibició seqüencial de la síntesi de l'àcid fòlic. El trimetoprim pot trobar-se sol o associat amb el sulfametoxazole. Trimetoprim i pirimetamina són fàrmacs bacteriostàtics.

Mecanisme d'acció

El trimetoprim actua inhibint la síntesi dels àcids nucleics secundària a la inhibició de l'enzim dihidrofolat-reductasa. És un mecanisme similar al de les sulfamides, però actua en un pas previ. El trimetoprim interfereix en la conversió de l'àcid dihidrofòlic a àcid tetrahidrofòlic, precursor de la síntesi de l'àcid fòlic. El bloqueig seqüencial de la mateixa via metabòlica per part de sulfamides i trimetoprim confereix a ambdós grups la possibilitat d'una activitat sinèrgica altament eficaç enfront d'un ampli espectre de microorganismes. El fet que l'ésser humà no sintetitzi l'àcid fòlic, sinó que hagi d'incorporar-lo de manera

exògena a partir de la dieta, fa que pugui ser utilitzat en la clínica (Burchall, 1975; Hitchings, 1973). El trimetoprim és actiu *in vitro* enfront de cocs grampositius i de molts bacils gramnegatius, a excepció de *Pseudomonas aeruginosa* i *Bacteroides* sp. *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma* sp. i la majoria de gèrmens anaerobis són resistents.

La pirimetamina té el mateix mecanisme d'acció, i és molt eficaç enfront d'alguns protozous, però amb una toxicitat més elevada. Associada a la sulfonamida, és activa en la toxoplasmosi i en els paludismes resistents a cloroquina.

La combinació de sulfametoxazole i trimetoprim 5:1 (cotrimoxazole) és la més utilitzada actualment, i actua en el bloqueig seqüencial de la mateixa via metabòlica, per mecanismes sinèrgics. És l'antibiòtic d'elecció en la pneumònia per *Pneumocystis carinii*.

Mecanisme de resistència

Els bacteris poden presentar resistència al trimetoprim per diversos mecanismes, que poden ser cromosòmics o bé plasmídics. El més important des del punt de vista clínic és la presència de plasmidis codificadors de dihidrofolat-reductases diferents de l'original (Burchall *et al.*, 1982; Houvinen, 1987). També es poden trobar soques hiperproductores de l'enzim que esgoten la capacitat d'inhibició del fàrmac, o bé alteracions de la permeabilitat cel·lular que afectarien l'associació trimetoprim-sulfametoxazole (Smith i Tucker, 1976).

CLORAMFENICOL

El cloramfenicol és un antibiòtic d'ampli espectre derivat de *Streptomyces venezuelae*, un fong aïllat per primer cop el 1947 d'una terra recollida de Veneçuela (Ehrlich *et al.*, 1947, 1948). És actiu enfront dels cocs grampositius i gramnegatius, bacils gramnegatius (incloent-

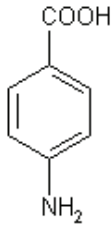


FIGURA 1. Estructura del PABA.

hi anaerobis), *Rickettsia*, *Mycoplasma* i *Chlamydia*. Aquest antibiòtic té una estructura amb una porció nitrobenzè i és un derivat de l'àcid dicloroacètic (vegeu la figura 4). Actualment es produeix sintèticament.

Mecanisme d'acció

El cloramfenicol exerceix els seus efectes mitjançant la unió reversible a la subunitat 50S del ribosoma bacterià, fet que impedeix la unió de l'aminoacil-tRNA al receptor del ribosoma i, en conseqüència, la síntesi de polipèptids bacterians (Goldberg, 1965). El cloramfenicol inhibeix la transpeptidació (Pongs *et al.*, 1973), i el lloc de fixació al ribosoma bacterià és molt proper al dels macròlids i la clindamicina, fet que afavoreix la inhibició competitiva entre si.

El bloqueig en la síntesi de proteïnes produeix un efecte bacteriostàtic en la majoria dels microorganismes susceptibles. En canvi, és bactericida enfront d'alguns patògens meningis com són *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis*, però no enfront dels estreptococs del grup B ni els enterobacteris en les concentracions terapèutiques (Turk, 1977; Rahal i Simlerkoff, 1979; Weeks *et al.*, 1981).

Malgrat que les cèl·lules dels mamífers contenen el ribosoma 80S, que no és afectat pel cloramfenicol, els ribosomes mitocondrials presenten la subunitat 70S. La semblança entre els ribosomes mitocondrials i els bacterians (ambdós són 70S) fa que el cloramfenicol

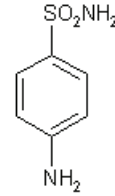


FIGURA 2. Estructura de la sulfanilamina.

també pugui inhibir la síntesi proteica dels mitocondris, i aquest fet és una de les principals causes dels seus efectes secundaris (Roodyn i Wilkie, 1968).

Mecanisme de resistència

La resistència al cloramfenicol pot ser secundària a l'alteració de la permeabilitat de la membrana cel·lular bacteriana o a la producció de l'enzim acetiltransferasa que acetila l'anti-biòtic a un derivat diacetil inactiu (Okamoto *et al.*, 1964, 1965). Aquest darrer mecanisme és mitjançat per un factor R i ha esdevingut el responsable de la generalització d'epidèmies de febre tifoidea i disenteria per *Shigella* resistents a cloramfenicol a Amèrica Central i del Sud, Vietnam, l'Índia i d'altres països.

LINCOSAMIDES

Les lincosamides són un grup d'antibiòtics derivats de *Streptomyces lincolnensis*, amb propietats biològiques similars a les dels macròlids, però amb estructura química totalment diferent.

La lincomicina va ser el primer compost aïllat, l'any 1962. Modificacions posteriors de la seva estructura varen donar lloc a nous derivats, entre els quals hi ha la clindamicina, amb més vigència en l'ús clínic actualment. La clindamicina millora, respecte a la lincomicina, la seva biodisponibilitat, i augmenta la potència bacteriana fins a deu vegades i el seu espectre d'acció (McGehee *et al.*, 1968). L'estructura bà-

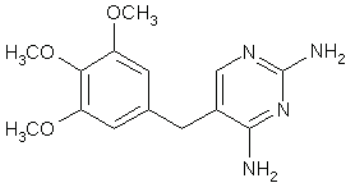


FIGURA 3. Estructura del trimetoprim.

sica de les lincosamines és un aminoàcid unit a un aminosucre. Els diferents derivats s'han obtingut per modificacions de les cadenes laterals R1 i R2. (vegeu les figures 5 i 6).

Mecanisme d'acció

Les lincosamines actuen inhibint la síntesi proteica per bloqueig de la transpeptidació al ribosoma 50S. Lincosamida i clindamicina tenen el mateix lloc diana que els macròlids i el cloramfenicol a la subunitat 50S dels ribosomes. La síntesi proteica és inhibida en l'elongació inicial de la cadena per interferència en la reacció de transpeptidació, pel bloqueig del pèptid P (Reusser, 1975). Com els macròlids, també poden estimular la dissociació del peptidil-tRNA dels ribosomes (Menninger i Colemm, 1993).

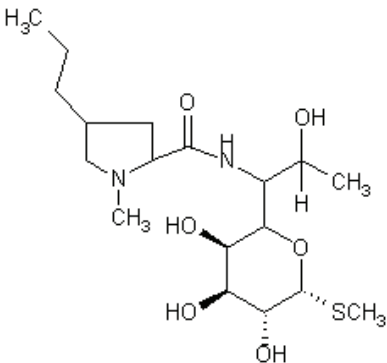


FIGURA 4. Estructura de la lincomicina.

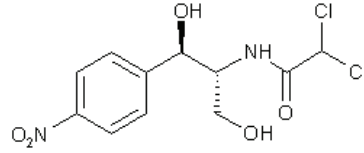


FIGURA 5. Estructura del cloramfenicol.

Poden ser bacteriostàtics o bactericides, depenent de la seva concentració, de l'indol i de l'espècie bacteriana de què es tracti, i són actius, principalment, enfront de bacteris gramnegatius anaerobis (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium* i *Porphyromonas*), grampositius (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*), *Nocardia*, *Actinomyces*, *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Babesia* i *P. carinii*. No són actius enfront d'*Enterococcus*.

Mecanisme de resistència

Hi ha diversos mecanismes de resistència en el grup dels antibiòtics lincosamides.

Primer, l'alteració puntual en una proteïna de la porció 50S ribosòmica del receptor que dificulta la unió de l'antibiòtic. Aquesta resistència és una resistència creuada amb els macròlids (Tai i Daris, 1985). Segon, l'alteració a l'rRNA 23S de la subunitat 50S ribosomal deguda a la metilació de l'adenina (Leclerq i Courvalin, 1991a). És una resistència de transmissió plasmídica que afecta també macròlids i estreptogramines del grup B (fenotipus MLS_B). Algunes soques de *Staphylococcus aureus* i *Bacteroides fragilis* exhibeixen aquest tipus de resistència a la clindamicina. Tercer, resistència conferida mitjançant la desactivació enzimàtica (Leclerq i Corvalin, 1991b).

Finalment, alguns microorganismes com les *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* i *Acinetobacter* presenten una resistència natural a la clindamicina, a causa de la disminució de la permeabilitat de la membrana externa envers aquest fàrmac (Leclerq i Corvalin, 1991b).

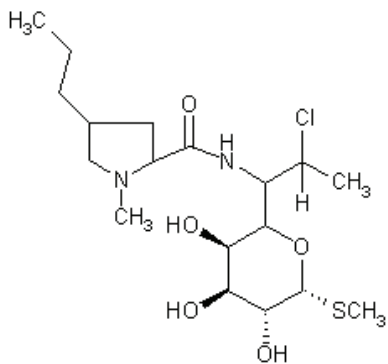


FIGURA 6. Estructura de la clindamicina.

OXAZOLIDINONES

Les oxazolidinones són una família d'antibiòtics preparats mitjançant síntesi orgànica, constitueixen una nova classe d'antimicrobians amb un mecanisme d'acció diferent dels coneguts fins ara, i s'han introduït per fer front a l'aparició de bacteris grampositius multiresistents als antimicrobians disponibles actualment, fonamentalment *S. aureus* i *Enterococcus faecium*.

El desenvolupament de les oxazolidinones va començar l'any 1978 fet pel laboratori EI DuPont de Nemours and Company, Inc. en patentar una sèrie de 5-(halometil)-3-aryl-2-oxazolidinones amb activitat antimicrobiana enfront de patògens de les plantes. Posteriors manipulacions d'aquestes molècules varen permetre el desenvolupament de dos agents que presentaven activitat enfront de patògens humans (Slee *et al.*, 1987). Aquests agents, anomenats *DuP-105* i *DuP-721*, s'absorbien oralment i presentaven activitat antimicrobiana enfront d'una varietat d'estreptococs i estafilococs comparables a la que presenta la vancomicina i els β -lactàmics, però varen ser abandonats per problemes de toxicitat i de farmacocinètica experimental. Posteriorment, a començament de la dècada dels noranta, els laboratoris Pharmacia-Upjohn varen sintetitzar dos derivats exempts de toxicitat amb

una estructura tricíclica, anomenats *eperezolid* i *linezolid* (Diekema i Jones, 2001; Pigrau, 2003).

Estructura química

El linezolid té una estructura tricíclica (vegeu la figura 7) responsable de la seva activitat enfront d'estafilococs resistents a meticilina. A més, posseeix un anell fluorat i grups piperazínics que en potencien l'activitat, i un grup morfolínic que n'augmenta la solubilitat i en millora el perfil farmacocinètic.

Mecanisme d'acció

Les oxazolidinones són inhibidors de la síntesi proteica i són bacteriostàtics enfront d'una gran varietat de bacteris, fonamentalment cocs grampositius. El mecanisme d'acció és únic i es relaciona amb una inhibició de la síntesi proteica en fase inicial (Lin *et al.*, 1997; Dresser i Rybak, 1998). Aquests fàrmacs s'uneixen a la subunitat 50S ribosòmica i inhibeixen la formació del complex d'iniciació 70S. La unió és inhibida competitivament pel cloramfenicol i la lincomicina, fet que suggereix que els llocs diana són compartits o propers entre si (Lin *et al.*, 1997). Malgrat això, a diferència del cloramfenicol i la lincomicina, les oxazolidinones no interfereixen en la formació del complex N-formilmethionina-tRNA, en l'elongació, ni en la terminació de la síntesi proteica (Shinabarger *et al.*, 1997).

Mecanismes de resistència

In vitro, és difícil induir l'aparició de mutants resistents en passis successius de *S. aureus* i enterococ en plaques amb concentracions creixents. La resistència es produeix per l'aparició de mutacions al gen *23SrRNA*, i afecta la fixació de l'antimicrobià al riboso-

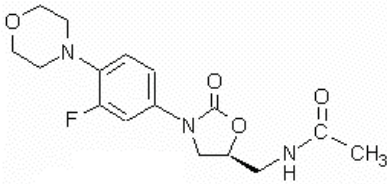


FIGURA 7. Estructura del linezolid.

ma (Diekema i Jones, 2001; García de Lomas, 2002; Pigrau, 2003). No es va observar resistència creuada en soques d'estafilococ, enterococ i estreptococ que presentaven gens de resistència a cloramfenicol, tetraciclins, lincosamines, estreptogramines i macròlids. Recentment, s'ha observat l'aparició de resistències a linezolid durant el tractament en pacients amb infeccions per enterococ que han rebut tractament perllongat amb aquest fàrmac (Gonzales *et al.*, 2001), fonamentalment malalts trasplantats, amb infecció per *E. faecium* resistent a vancomicina i un abscess drenat inadequadament o bé amb una infecció del catèter amb tractament perllongat amb linezolid (Gonzales *et al.*, 2001).

ESTREPTOGRAMINES

Les estreptogramines constitueixen un grup d'antibiòtics de naturalesa diversa que segons la seva estructura es classifiquen en dos grups, A i B. Les estreptogramines del grup A són macrolactones i les del grup B són polipeptids cíclics. Una de les principals característiques d'aquests compostos és la seva capacitat d'actuar sinèrgicament, fet que ofereix dos avantatges clars: aconseguir un efecte bactericida enfront d'una gran part dels bacteris sensibles, fet que no s'aconsegueix per separat, i reduir la possibilitat d'aparició de resistències (Pechere, 1996; Chant i Rybak, 1995).

Dins del grup de les estreptogramines podem trobar derivats naturals i semisintètics. Els derivats naturals procedeixen de diferents

espècies de *Streptomyces* i podem destacar, en el grup A, la pristinamicina II_A i la pristinamicina II_B, i en el grup B, la pristinamicina I_A i la virginiamicina S₁. Entre els compostos semisintètics destaquen l'associació quinupristina-dalfoprístina, que té una gran activitat enfront dels cocs grampositius aerobis i anaerobis, incloent-hi els estafilococs resistents a meticil·lina, enterococs resistents a glicopèptids i pneumococs resistents a penicil·lina. També són actius enfront d'alguns gramnegatius com *H. influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Moraxella catarrhalis* i *Legionella pneumophila* (Finch, 1996).

Mecanisme d'acció

Els derivats semisintètics quinupristina-dalfoprístina s'associen en una proporció 30:70 i procedeixen de la pristinamicina I_A i la pristinamicina II_B, respectivament (Pechere, 1996). La quinupristina-dalfoprístina inhibeix la síntesi proteica bacteriana per una fixació irreversible a diferents nivells de la subunitat del ribosoma 50S durant la fase d'elongació, i això implica la penetració per difusió a l'interior del bacteri i la formació d'un complex terciari quinupristina-ribosoma-dalfoprístina. La quinupristina inhibeix l'elongació de la cadena peptídica, mentre que la dalfoprístina interfereix directament mitjançant un bloqueig de la peptidiltransferasa (Aumercier *et al.*, 1992; Bouanchaud, 1992; Vannuffel i Cocito, 1996).

Mecanisme de resistència

La resistència a la quinupristina-dalfoprístina pot ser deguda a tres mecanismes (Fekety, 2000), i el més important és una modificació de la diana secundària a la metilació de la subunitat 23S ribosòmica, que confereix resistència creuada entre macròlids, lincosamines i estreptogramines del grup B (quinupristina)

i que es coneix com a resistència MLS_B . Aquest mecanisme no afecta les estreptogramines del grup A (dalfopristina). Un altre mecanisme de resistència és la desactivació de les estreptogramines del grup A mitjançant acetilases o per hidrolases en el grup B. Més infreqüentment, la resistència és secundària al bloqueig de les permeases que actuen en el transport transmembranós; s'ha descrit per a les estreptogramines del grup B (Pechere, 1996).

Molts bacils gramnegatius són intrínsecament resistents a les estreptogramines, ja que la membrana externa impedeix l'entrada de molècules de gran pes molecular i de caràcter hidrofílic (Pechere, 1996).

ÀCID FUSÍDIC

L'àcid fusídric és un derivat del fong *Fusidium coccineum* i té una estructura esteroidea, relacionada químicament amb la cefalosporina P. L'espectre d'acció està restringit a bacteris grampositius, especialment estafilococs resistents als β -lactàmics, i és efectiu, també, enfront de *Neisseria* i *Bordetella*. És un fàrmac bacteriostàtic, i es pot comportar com a bactericida a concentracions elevades. Actua inhibint la síntesi proteica i interfereix en la traducció ribosòmica, pas final de la síntesi de les cadenes peptídiques (Harvey *et al.*, 1966). L'aparició de resistències està lligada a mutacions cromosòmiques que permeten una reducció de l'afinitat per l'àcid fusídric (Tanaka *et al.*, 1971).

FOSFOMICINA

La fosfomicina és un antibiòtic natural, aïllat el 1969 a partir de *Streptomyces fradiae* en una mostra de terra d'Alacant (Hendlin *et al.*, 1969). Presenta una estructura epoxídica, anàloga al fosfoenolpiruvat (PEP), un dels precursors utilitzats pels bacteris en la síntesi dels peptidoglicans, i té un efecte bacterici-

da i d'ampli espectre amb activitat enfront de bacteris grampositius i negatius, incloent-hi anaerobis. Actua inhibint la síntesi de la paret celular dels bacteris, i aquesta acció es produeix en la primera etapa de la síntesi del peptidoglicà de la paret bacteriana en competir, per analogia estructural, amb el PEP. Aquesta acció afecta bacteris en creixement, no bacteris en fase de repòs (Kahan *et al.*, 1974). L'aparició de resistència és freqüent, i els mecanismes principals en són dos: alteració de la permeabilitat de la paret celular i desactivació enzimàtica (O'Hara, 1993). Malgrat la seva baixa toxicitat, la seva aplicació clínica és poc freqüent.

ANTIBIÒTICS POLIPEPTÍDICS

El grup d'antibiòtics polipeptídics inclou: polimixina B, colistina (polimixina E), bacitracina i capreomicina. Són antibiòtics amb una notable toxicitat i el seu ús sol ser tòpic.

La bacitracina és produïda per una espècie de *Bacillus*, inicialment classificada com a *B. subtilis* però actualment anomenada *B. licheniformis* (Katz i Demain, 1977). És un antibiòtic polipeptídric amb un anell tiazole, que actua en fases inicials de la síntesi del peptidoglicà en el lípid transportador (Strominger, 1973). És bactericida enfront dels cocs grampositius amb alguna activitat sobre els cocs gramnegatius. Atesa la seva toxicitat, fonamentalment renal, només s'utilitza tòpicament.

Les polimixines són antibiòtics obtinguts de *Bacillus polymyxa*, que inicialment es van utilitzar en el tractament de les infeccions per *Pseudomonas*, però actualment el seu ús és només tòpic. En clínica s'han utilitzat la polimixina B i l'E (colistina). Són antibiòtics polipeptídics que interaccionen amb els fosfolípids i desestructuren la membrana celular (Dixon i Chopra, 1986). Són bactericides enfront de gramnegatius, i s'utilitzen en infeccions de pell, ull i otitis externes, freqüentment associades a bacitracina i neomicina. Esporà-

dicament s'han fet servir com a ús sistèmic en sepsis per soques multiresistents de *K. pneumoniae* (Karabinis *et al.*, 2004), *P. aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* (Markou *et al.*, 2003).

La capreomicina és també un antibiòtic polipeptídic. El seu espectre d'acció és limitat als micobacteris.

BIBLIOGRAFIA

- AUMERCIER, M.; BOUHALLAB, S.; CAPMAU, M. L.; LE GOFFIC, F. (1992). «RP 59500: a proposed mechanism for its bactericidal activity». *J. Antimicrob Chemother.*, vol. 30 (supl. A), pàg. 9-14.
- BOUANCHAUD, D. H. (1992). «In-vitro and in-vivo synergic activity and fractional inhibitory concentration (FIC) of the components of a semisynthetic streptogramin, RP 59500». *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 30 (supl. A), pàg. 95-99.
- BURCHALL, J. J. (1975). «Trimethoprim and pyrimethamine». (1975). A: CORCORAN, J. W.; HANHN, F. E. [ed.] *Antibiotics III: Mechanism of antimicrobial and antitumor agents*. Berlín: Springer-Verlag, pàg. 304.
- BURCHALL, J. J.; PELWELL, L.; FLING, M. E. (1982). «Molecular mechanism of resistance to trimethoprim». *Rev. Infect. Dis.*, vol. 4, pàg. 246-254.
- CHANT, C.; RYBAK, M. J. (1995). «Quinupristin-dalfopristin: a new streptogramin antibiotic». *Ann. Pharmacother.*, vol. 29, pàg. 1022-1027.
- DIEKEMA, D. J.; JONES, R. N. (2001). «Oxazolidinone antibiotics». *Lancet*, vol. 358, pàg. 1975-1982.
- DIXON, R. A.; CHOPRA, I. (1986). «Polymyxin B and polymyxin B nonapeptide alter cytoplasmic membrane permeability in *Escherichia coli*». *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 18, pàg. 557-563.
- DRESSER, L. D.; RYBAK, M. J. (1988). «The pharmacological and bacteriologic properties of oxazolidinones, a new class of synthetic antimicrobials». *Pharmacotherapy*, vol. 18, pàg. 456-462.
- EHRLICH, J.; BARTZ, Q. R.; SMITH, R. M. (1947). «Chloromycetin; a new antibiotic from a soil actinomycete». *Science*, vol. 106, pàg. 417.
- EHRLICH, J.; GOTTLIEB, D.; BURKHOLDER, P. R. (1948). «*Streptomyces venezuelae* sp., the source of chloromycetin». *J. Bacteriol.*, vol. 56, pàg. 467.
- FEKETY, R. (2000) «Vancomycin, teicoplanin, and the streptogramins: quinupristin/dalfopristin». A: MANDEL, G. L.; BENNET, J. E.; DOLIN, R. [ed.] *Principles & practice of infectious diseases*. 5a ed. Nova York: Churchill Livingstone, pàg. 382-392.
- FINCH, R. G. (1996). «Antibacterial activity of quinupristin/dalfopristin. Rationale for clinical use». *Drugs*, vol. 51 (supl. 1), pàg. 31-37.
- GARCÍA DE LOMAS, J.; GIMENO, C.; ESTEBAN, E. (2002). «Las oxazolidinonas: Una nueva clase de antimicrobianos». *Enf. Infecc. Microbiol. Clin.*, vol. 1 (supl. 1). pàg. 8-14.
- GOLDBERG, I. H. (1965). «Mode of action of antibiotics. II: Drugs affecting nucleic acid and protein synthesis». *Am. J. Med.*, vol. 39, pàg. 722-752.
- GONZALES, R. D.; SCHRECKENBERG, P. C.; GRAHAM, M. B.; KELKAR, S.; DENBESTEN, K.; QUINN, J. P. (2001). «Infections due to vancomycin resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid». *Lancet*, vol. 357, pàg. 1179.
- GREENWOOD, D. (2003). «Sulphonamides». A: FINCH, R. G.; GREENWOOD, D.; NORRBY, S. R.; WHITLEY, R. J. *Antibiotic and chemotherapy*. 8a ed. Filadèlfia: Churchill Livingstone, pàg. 385-392.
- HARVEY, C. L.; KNIGHT, S. G.; SHH, C. J. (1966). «On the mode of action of fusidic acid». *Biochemistry*, vol. 5, pàg. 3320-3327.
- HENDLIN, D.; STAPLEY, E. O.; JACKSON, M.; WALLICK, H.; MILLER, A. K.; WOLF, F. J.; MILLER, T. W.; CHAIET, L.; KAHAN, F. M.; FOLTZ, E. L.; WOODRUFF, H. B.; MATA, J. M.; HERNANDEZ, S.; MOCHALES, S. (1969). «Phosphonomycin; a new antibiotic produced by strains of streptomycetes». *Science*, vol. 166, pàg. 122-123.
- HITCHINGS, G. T. (1973). «The biochemical basis for the antimicrobial activity of septrin». A: BERSTEIN, L. S.; SALTER, A. J. [ed.] *Trimethoprim/sulphamethoxazol in bacterial infections*. Edimburg i Londres: Churchill Livingstone, vol. 9, pàg. 736-740.
- HOUVINEN, P. (1987). «Trimethoprim resistance». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 31, pàg. 1451-1456.
- (2001). «Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole». *Clin. Infect. Dis.*, vol. 32, pàg. 1608-1614.
- JONSSON, M.; STROM, K.; SWEDBERG, G. (2003). «Mutations and horizontal transmission have contributed to sulphonamide resistance in *Streptococcus pyogenes*». *Microb. Drug Resist.*, vol. 9, pàg. 147-153.
- KAHAN, F. M.; KAHAN, J. S.; CASSIDY, P. J.; KROPP, H. (1974). «The mechanism of action of fosfomycin (phosphonomycin)». *Ann. NY Acad. Sci.*, vol. 235, pàg. 364-386.
- KARABINIS, A.; PARAMYTHIOTOU, E.; MYLONA-PETROPOULOU, D.; KALOGEROMITROS, A.; KATSARELIS, N.; KONTOPIDOU, F.; POULARAS, I.; MALAMOU-LADA, H. (2004). «Colistin for *Klebsiella pneumoniae*-associated sepsis». *Clin. Infect. Dis.*, vol. 38, pàg. 7-9.
- KATZ, E.; DEMAIN, A. L. (1977). «The peptide antibiotics of *Bacillus*: chemistry, biogenesis, and possible functions». *Bacteriol. Rev.*, vol. 41, pàg. 449-474.
- LANDY, M.; LARKUN, N. W.; OSWALD, E. J. (1943). «Increased synthesis of p-aminobenzoic acids associated with the development of resistance in *Staphylococcus aureus*». *Science*, vol. 97, pàg. 265-267.
- LECLERCQ, R.; COURVALIN, P. (1991a). «Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 35, pàg. 1267-1272.

- (1991b). «Intrinsic and unusual resistance to macrolides, lincosamide, and streptogramin antibiotics in bacteria». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 35, pàg. 1273-1276bis.
- LIN, A. H.; MURRAY, R. W.; VIDMAR, T. J.; MAROTTI, K. R. (1997). «The oxazolidinone eperzolid binds to the 50s ribosomal subunit and competes with binding of chloramphenicol and lincomycin». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 41, pàg. 2127-2136.
- MARKOU, N.; APOSTOLAKOS, H.; KOUMOUDI, C.; ATHANASIOU, M.; KOUTSOUKOU, A.; ALAMANOS, I.; GREGORAKOS, L. (2003). «Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multidrug-resistant Gram-negative bacilli in critically ill patients». *Crit. Care*, vol. 7, pàg. R78-R83.
- MCGEHEE, R. F. JR.; SMITH, C. B.; WILCOX, C.; FINLAND, M. (1968). «Comparative studies of antibacterial activity in vitro and absorption and excretion of lincomycin and clindamycin». *Am. J. Med. Sci.*, vol. 256, pàg. 279-292.
- MENNINGER, J. R.; COLEMAN, R. A. (1993). «Lincosamide antibiotics stimulate dissociation of peptidyl-tRNA from ribosomes». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 37, pàg. 2027-2029.
- O'HARA, K. (1993). «Two different types of fosfomicin resistance in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*». *FEMS Microbiol. Lett.*, vol. 114, pàg. 9-16.
- OKAMOTO, S.; MIZUNO, D. (1964). «Mechanism of chloramphenicol and tetracycline resistance in *Escherichia coli*». *J. Gen. Microbiol.*, vol. 35, pàg. 125-133.
- OKAMOTO, S.; SUZUKI, Y. (1965). «Chloramphenicol-, dihydrostreptomycin- and kanamycin-inactivating enzymes from multiple drug-resistant *Escherichia coli* carrying episome 'R'». *Nature*, vol. 208, pàg. 1301.
- PECHERE, J. C. (1996). «Streptogramins. A unique class of antibiotics». *Drugs*, vol. 5, pàg. 13-19.
- PEREZ-TRALLERO, E.; IGLESIAS, L. (2003). «Tetraciclins, sulfamidas y metronidazol». *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, vol. 21, pàg. 520-529.
- PIGRAU, C. (2003). «Oxazolidinonas y glucopéptidos». *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, vol. 21, pàg. 157-165.
- PONGS, O.; BALD, R.; ERDMANN, V. A. (1973). «Identification of chloramphenicol-binding protein in *Escherichia coli* ribosomes by affinity labelling». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 70, pàg. 2229-2233.
- RADSTROM, P.; SWEDBERG, G. (1988). «RSF1010 and a conjugative plasmid contain sulII, one of two known genes for plasmid-borne sulphonamide resistance dihydropteroate synthase». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 32, pàg. 1684-1692.
- RAHAL, J. J.; SIMBERKOFF, M. S. (1979). «Bacterial and bacteriostatic action of chloramphenicol against meningeal pathogens». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 16, pàg. 13-18.
- REUSSER, F. (1975). «Effect of lincomycin and clindamycin on peptide chain initiation». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 7, pàg. 32.
- ROODYN, D. B.; WILKIE, D. (1968). *The biogenesis of mitochondria*. Londres: Methuen.
- SHINABARGER, D. L.; MAROTTI, K. R.; MURRAY, R. W.; LIN, A. H.; MELCHIOR, E. P.; SWANEY, S. M.; DUNYAK, D. S.; DEMYAN, W. F.; BUYSSE, J. M. (1997). «Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperzolid on translation reactions». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 41, pàg. 2132-2136.
- SKOLD, O. (2000). «Sulphonamide resistance: Mechanisms and trends». *Drug Resist. Updat.*, vol. 3, pàg. 155-160.
- SLEE, A. M.; WUONOLA, M. A.; MCRIPLEY, R. J.; ZAJAC, I.; ZAWADA, M. J.; BARTHOLOMEW, P. T.; GREGORY, W. A.; FORBES, M. (1987). «Oxazolidinone, a new class of synthetic antibacterial agents: In vitro and in vivo activities of DuP-105 and DuP-721». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 31, pàg. 1791-1797.
- SMITH, H. W.; TUCKER, J. F. (1976). «The virulence of trimethoprim resistant thymine-requiring strains of salmonella». *J. Hyg.*, vol. 76, pàg. 97-108.
- STROMINGER, J. L. (1973). «The actions of penicillin and other antibiotics on bacterial cell wall synthesis». *Johns Hopkins Med. J.*, vol. 133, pàg. 63-81.
- SWEDBERG, G.; CASTENSSON, S.; SKOLD, O. (1979). «Characterization of mutationally altered dihydropteroate synthase and its ability to form a sulphonamide-containing dihydrofolate analog». *J. Bacteriol.*, vol. 137, pàg. 129-136.
- TAI, P. C.; DARIS, B. D. (1985). «The actions of antibiotics on the ribosome». A: GREENWOOD, D.; O'GRADY, F. [ed.] *The scientific basis of antimicrobial chemotherapy*. Cambridge: Cambridge University Press, pàg. 41-68.
- TANAKA, N.; KAWANO, G.; KINOSHITA, T. (1971). «Chromosomal location of a fusidic acid resistant marker in *Escherichia coli*». *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 42, pàg. 564-567.
- TURK, D. C. (1977). «A comparison of chloramphenicol and ampicillin as bacterial agents for *Haemophilus influenzae* type B». *J. Med. Microbiol.*, vol. 10, pàg. 127-131.
- VANNUFFEL, P.; COCITO, C. (1996). «Mechanism of action of streptogramins and macrolides». *Drugs*, vol. 51 (supl. 1), pàg. 20-30.
- WEEKS, J. L.; MASON, E. O.; BAKER, C. J. (1981). «Antagonism of ampicillin and chloramphenicol for meningeal isolates of group B streptococci». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 20, pàg. 281-285.
- WOLF, B.; HOTCHKISS, R. D. (1963). «Genetically modified folic acid synthesising enzymes of *Pneumococcus*». *Biochemistry*, vol. 2, pàg. 145-150.
- ZINNER, S. H.; MAYER, K. H. (2000). «Sulphonamide and trimethoprim». A: MANDELL, G. L.; BENNET, J. E.; DOLIN, R. [ed.] *Principles & practice of infectious diseases*. 5a ed. Nova York: Churchill Livingstone, pàg. 3942-4004.