

GLICOPÈPTIDS: MECANISMES D'ACCIÓ I MECANISMES DE RESISTÈNCIA

M. ÀNGELES DOMÍNGUEZ

Servei de Microbiologia, Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona.

Adreça per a la correspondència: M. Àngeles Domínguez. Servei de Microbiologia, Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona. Feixa Llarga, s/n. 08907 Hospitalet de Llobregat. Adreça electrònica: *adominguez@csb.scs.es*.

RESUM

Els antibiòtics glicopèptids (vancomicina i teicoplanina) actuen inhibint la síntesi de la paret bacteriana en bacteris grampositius. L'augment de la incidència de les infeccions per bacteris grampositius, especialment entre les infeccions adquirides a l'hospital, han fet reprendre l'interès pels glicopèptids. Aquests antibiòtics han mantingut una eficàcia excel·lent, tret d'algunes excepcions (*Enterococcus* i, més recentment, *Staphylococcus aureus*), enfront de grampositius.

Paraules clau: glicopèptids, vancomicina, teicoplanina.

SUMMARY

Glycopeptides (vancomicine and teicoplanine) act inhibiting the cell wall synthesis in Gram-positive bacteria. The increasing number of infections by Gram-positive bacteria, mainly those acquired into hospitals, has been attracting the use of glycopeptides. These antibiotics have retained an excellent activity (with some exceptions as *Enterococcus* and quite recently *Staphylococcus aureus*), against Gram-positive bacteria.

Keywords: glycopeptides, vancomicine, teicoplanine.

INTRODUCCIÓ

Els antibiòtics glicopèptids van ser introduïts en la pràctica mèdica el 1958. Actuen inhibint la síntesi de la paret bacteriana en bacteris grampositius. El primer compost d'aquesta família, la vancomicina, fou l'únic agent disponible al llarg de gairebé trenta anys. Ori-

nàriament era obtingut de la fermentació produïda per *Streptomyces orientali*. Els primers preparats de vancomicina presentaven importants efectes tòxics. La vancomicina s'absorbeix molt poc al tracte digestiu i produeix necrosi en l'administració intramuscular, raons per les quals ha de ser administrada per via endovenosa. El 1985 s'incorporà al mer-

cat europeu un segon glicopèptid, la teicoplanina, que era obtinguda, en un principi, d'*Actinoplanes teichomyticus*. La teicoplanina no en tenia, gairebé, d'efectes tòxics, i permetia d'aquesta manera l'administració intramuscular.

Aquests dos components són els únics disponibles actualment per a l'ús terapèutic en humans, i existeixen d'altres derivats àmpliament emprats com a inductors de l'engreixament del bestiar.

L'augment de la incidència de les infeccions per bacteris grampositius, especialment pel que fa a les infeccions d'origen intrahospitalari —infeccions nosocomials—, ha fet desfermar l'interès pels glicopèptids. Aquests antibiòtics han mantingut una eficàcia excellent, tret d'algunes excepcions (*Enterococcus* i, més recentment, *Staphylococcus aureus*) enfront de grampositius. Cal fer esment que l'aparició i disseminació de la resistència a vancomicina entre enterococs i estafilococs ha empès la recerca de nous glicopèptids al llarg dels darrers deu anys. Actualment, estan en procés d'investigació un seguit de derivats semisintètics, entre els quals destaquen l'oritavancina (LY333328) i la dalbavancina (BI397), que encara romanen en les fases II/III d'estudi clínic (Bambeke *et al.*, 2004).

MECANISMES D'ACCIÓ DELS GLICOPÈPTIDS

La vancomicina i la teicoplanina posseeixen una estructura bioquímica semblant, un esquelet heptapèptid on varien els radicals complementaris (N-metil-leucina i asparagina en la vancomicina, hidroxifenil-glicina, N-acetilglucosamina i N-acilglucosamina en la teicoplanina).

Els mecanismes d'acció dels glicopèptids consisteixen en la inhibició de la síntesi de peptidoglicà, i actuen en els darrers estadis d'aquesta. La biosíntesi de peptidoglicà es resumeix en tres passos: *a*) la síntesi citoplasmà-

tica dels precursors del peptidoglicà, constituïts per pentapèptids fixos a un disacàrid, *b*) l'acoblament d'aquests precursors a un transportador lipídic, i la transferència de la molècula resultant a la cara externa de la membrana cel·lular i, finalment, *c*) l'entrecruament dels precursors individuals per mitjà de reaccions de transpeptidació i transglicosilació, a la vegada que el transportador lipídic s'allibera i es recicla cap endins de la membrana cel·lular. Els bacteris que creixen en presència de vancomicina acumulen precursors citoplasmàtics, la qual cosa indica que el glicopèptid interfereix en l'entrecruament del peptidoglicà, en particular bloquejant les reaccions de transglicosilació (Bambeke *et al.*, 2004).

Des d'un punt de vista molecular, la diàna primària de la vancomicina és l'extrem D-Ala-D-Ala de les molècules precursors. Estudis de composició molecular i estudis experimentals han mostrat que la vancomicina forma un complex entre el dipèptid D-Ala-D-Ala i l'esquelet peptídic del glicopèptid, mitjançant la formació de cinc ponts d'hidrogen (Reynolds, 1989; Arthur *et al.*, 1996). La formació d'aquest complex inhibeix les reaccions de transpeptidació. L'estabilitat de la interacció entre el glicopèptid i el residu terminal D-Ala-D-Ala pot millorar-se per dos mecanismes: *a*) com que té lloc amb la vancomicina, mitjançant la formació de dímers de glicopèptid, aquests dímers es formen mitjançant ponts d'hidrogen entre les dues molècules de glicopèptid i atrapen el terminal D-Ala-D-Ala com si fos una butxaca, i donen una notable rigidesa estructural al complex (Schafer *et al.*, 1996), o *b*) com ocorre amb la teicoplanina i els seus derivats que posseeixen un extrem lipofílic, mitjançant l'ancoratge d'aquest extrem de l'antibiòtic a la membrana (Beauregard *et al.*, 1995). La presència de terminals lipofílics fa que l'antibiòtic es mantingui prop de la seva diàna.

Els mecanismes d'acció de la vancomicina i la teicoplanina són, doncs, semblants, i impedeixen la polimerització del peptidogli-

cà. També actuen secundàriament, alterant la permeabilitat cel·lular i la síntesi de RNA. En general, exerceixen una ràpida acció bactericida, però tan sols en bacteris amb creixement actiu.

ESPECTRE ANTIBACTERIÀ. PROPIETATS FARMACOLÒGIQUES

L'espectre d'activitat dels antibiòtics glicopèptids afecta cocs i bacils grampositius, com estafilococs, estreptococs, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, etc. No són actius enfront de bacteris gramnegatius, micobacteris, clamídies, micoplasmes o fongs. Entre els bacteris anaerobis inhibeixen els cocs, *Clostridium* sp. (incloent-hi *Clostridium difficile*), *Eubacterium* sp. i alguns *Actinomyces* sp. L'activitat intrínseca de vancomicina i teicoplanina és semblant, tret del que respecta als estreptococs, que són més sensibles a la teicoplanina (Malabarba i Ciabatti, 2001).

Entre les propietats farmacodinàmiques la diferència més important és la capacitat de la teicoplanina d'unir-se a proteïnes del sèrum (90%), molt superior a la que presenta la vancomicina (10-55%). Aquest fet explica la llarga vida mitjana de la teicoplanina a l'organisme, entre vuitanta-tres i cent seixanta-vuit hores, comparat a amb la de la vancomicina, que és de 4-8 hores. Malgrat això, la capacitat d'unió a proteïnes sols necessita tenir-se en compte per a controlar l'activitat de l'antibiòtic, ja que solament la fracció lliure de l'antibiòtic al sèrum és la directament activa (Bambeke *et al.*, 2004). Tal vegada, pel seu caràcter lipofílic, la teicoplanina té un volum de distribució més gran que la vancomicina, cosa que li permet assolir concentracions terapèutiques en greix, músculs (incloent-hi pericardi i miocardi) i, en menor proporció, en os i cartílag, encara que no arriba al sistema nerviós central (Wilson, 2000). La concentració pic que s'assoleix després de l'administració de l'antibiòtic varia entre els 20-50 mg/l per a la

vancomicina i els 43 mg/l per a la teicoplanina.

Els models farmacodinàmics *in vitro* mostren que la vancomicina presenta una activitat bactericida, dependent del temps d'exposició, contràriament a la majoria dels microorganismes grampositius; malgrat això, és bacteriostàtica enfront d'enterococs (Houlihan *et al.*, 2000). L'activitat bactericida de la vancomicina enfront d'enterococs pot assolir-se en combinar-la amb un aminoglucòsid.

MECANISMES DE RESISTÈNCIA A GLICOPÈPTIDS

El National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) dels Estats Units ha xifrat els punts de tall per a definir sensibilitat i resistència respectivament en ≤ 4 i ≥ 16 µg/ml per a la vancomicina i en ≤ 8 i ≥ 32 µg/ml per a la teicoplanina. Al llarg dels darrers anys dos microorganismes d'importància mèdica, enterococs i *S. aureus*, han desenvolupat diferents mecanismes de resistència a glicopèptids.

Resistència a glicopèptids en enterococs

La resistència a vancomicina en enterococs es descrigué per primer cop a Anglaterra el 1988 (Leclercq *et al.*, 1988; Uttley *et al.*, 1988), i el mateix any es comunicà a França i Alemanya. Als Estats Units, l'aparició d'enterococs resistents a vancomicina (ERV) fou seguida per una disseminació tan important, que la resistència a aïllaments procedents d'hemocultius es duplicà des d'un 13% el 1995 fins a un 26% el 2000 (Bonten *et al.*, 2001). Contràriament, la prevalença d'ERV a Europa ha estat molt baixa (3%) i relacionada sols amb infeccions d'adquisició intrahospitalària (Schouten *et al.*, 2000). Malgrat això, la colonització d'animals per ERV és freqüent a Europa, la qual cosa podria ser deguda a l'ús massiu de l'a-

voparcina, un antibiòtic glicopèptid amb un mecanisme d'acció idèntic al de la vancomicina, i que ha estat emprat amb molta freqüència com a inductor de l'engreixament del bestiar (Bogaard *et al.*, 1997; Braak *et al.*, 1998). La prohibició de l'ús d'avoparcina als països de la Unió Europea originà en molts la disminució de la colonització per ERV, tant en animals com en humans (Klare *et al.*, 1999; Bogaard i Stobberigh, 2000; Aarestrup *et al.*, 2001).

El mecanisme de resistència a glicopèptids en enterococs consisteix a sintetitzar el peptidoglicà per una via alternativa, en la qual es produeixen precursors amb un extrem terminal D-Ala-D-Lac o D-Ala-D-Ser en comptes del terminal D-Ala-D-Ala; a la vegada, el bacteri elimina els precursors que acaben en D-Ala-D-Ala. La substitució de D-Ala per D-Lac elimina un dels cinc ponts d'hidrogen que s'estableixen entre el glicopèptid i la seva diàna, fet que fa minvar mil vegades l'afinitat entre aquestes dues molècules. La substitució de D-Ala per D-Ser ocasiona un canvi conformational, que també redueix l'afinitat per la vancomicina, encara que no d'una manera tan efectiva com el D-Lac (Bugg *et al.*, 1991; Arthur *et al.*, 1996). Perquè la resistència sigui detectable fenotípicament i amb significació clínica, es requereix l'acció coordinada de diferents enzims. Així, el bacteri necessita sintetitzar D-Lac (gen *vanH*) o D-Ser (gen *vanT*), i D-Ala-D-Lac o D-Ala-D-Ser (gens *vanA*, *B*, *D*, o *C*, *E*, *G*); el bacteri també necessita degradar D-Ala-D-Ala (gen *vanX*) o eliminar D-Ala dels precursors existents (gen *vanY*) o ambdues coses alhora (gen *vanXY*). A més, existeix un sistema regulador d'aquests gens compost per dos elements (gens *vanS-vanR*), la inducció del qual dóna lloc a l'expressió de la resistència. La inducció pot ser el resultat de l'exposició a la vancomicina (fenotipus VanB, C, E o G), o a vancomicina i teicoplanina (fenotipus VanA) (Arthur *et al.*, 1996; Perichon *et al.*, 1997; Fines *et al.*, 1999). Les proteïnes responsables de la resistència són codificades per gens agrupats en operons que són als plasmidis o al cro-

mosoma, i poden ser transferits amb facilitat, fins i tot entre diferents espècies (Arthur *et al.*, 1996).

S'han descrit sis fenotipus d'ERV, els quals es diferencien per la composició genètica, la regulació d'expressió i el nivell de resistència assolit; les característiques de cada fenotipus es resumeixen a la taula 1. El fenotipus VanA presenta resistència d'alt nivell a la vancomicina i a la teicoplanina; aquesta resistència és induïble, i en alguns casos els determinants del fenotipus es localitzen en plasmidis (Arthur *et al.*, 1996). S'ha pogut comprovar que els gens relacionats amb aquest fenotipus són en un transposó anomenat *Tn1546* (Lecclerq *et al.*, 1988; Arthur i Courvalin, 1993). Totes aquestes dades impliquen un possible risc de disseminació d'aquest tipus de resistència a d'altres bacteris grampositius. Les soques d'enterococ pertanyents al fenotipus VanB presenten resistència moderada a la vancomicina, i romanen sensibles a la teicoplanina. Aquesta resistència no és transferible, i és probablement deguda a un gen cromosòmic. Cal fer esment, no obstant això, que en els darrers anys, tant a Europa com als Estats Units, s'han aïllat soques d'*Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium* amb fenotipus VanB, en què la resistència a vancomicina ha pogut ser transferida per conjugació a d'altres enterococs, probablement per mitjà de transposons (Boyce *et al.*, 1994). Les soques corresponents al fenotipus VanC són moderadament resistents a la vancomicina i sensibles a la teicoplanina. Aquest tipus de resistència és constitutiva i no transferible.

Resistència a glicopèptids en estafilococs

Al contrari del que té lloc amb els enterococs, tots els estafilococs resistents a vancomicina són resistents a la teicoplanina. Entre els estafilococs coagulansnegatiu (ECN), és més comuna la resistència a la teicoplanina que a la vancomicina. El 1981 es descrigué la

TAULA 1. Principals característiques dels enterococs resistents a glicopèptids

Resistència	Espècies	Expressió	Mecanisme de resistència	CMI ($\mu\text{g/ml}$)	
				vancomicina	teicoplanina
VanA	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. avium</i> <i>E. durans</i> <i>E. hirae</i> <i>E. mundii</i> <i>E. raffinosus</i> <i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i>	Induïble (per vancomicina i teicoplanina)	Modificació de la diana (D-Ala-D-Lac)	64-1.000	16-512
VanB	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	Induïble (per vancomicina)	Modificació de la diana (D-Ala-D-Lac)	4-1.000	0,5-1
VanC	<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. flavescens</i>	Constitutiva o induïble	Modificació de la diana (D-Ala-D-Lac)	2-32	0,5-1
VanD	<i>E. faecium</i>	Constitutiva	Modificació de la diana (D-Ala-D-Lac)	64-128	4-64
VanE	<i>E. faecalis</i>	Induïble (per vancomicina)	Modificació de la diana (D-Ala-D-Ser)	16	0,5
VanG	<i>E. faecalis</i>	Induïble (per vancomicina)	Modificació de la diana (D-Ala-D-Ser)	16	0,5

CMI: concentració mínima inhibidora.

primera sèrie d'ECN resistents a glicopèptids (Cherubin *et al.*, 1981). El mecanisme de resistència a la teicoplanina no és ben conegut encara, i sembla que s'adquireix esglaonadament i s'associa a una estructura anormal de la paret cel·lular amb una alteració de les proteïnes fixadores de penicil·lina.

La resistència a glicopèptids en *S. aureus* aparegué inicialment en certs aïllaments com una elevació de les CMI a la vancomicina (fins a 8-16 $\mu\text{g/ml}$) o a la teicoplanina. Aquest fet fou descrit al Japó el 1996 en soques de *S. aureus* resistents a meticil·lina (SARM). La disminució de la sensibilitat a la vancomicina motivà la denominació de *vancomycin-intermediate S. aureus* (VISA) o *glycopeptide-intermediate S. aureus* (GISA) (Hiramatsu *et al.*, 1997). D'aleshores ençà, s'han aïllat soques VISA o GISA en molts països, en general en malalts que havien rebut un tractament perllongat amb vancomicina (Hiramatsu, 2001; Liñares, 2001). Aquests

microorganismes, fenotípicament, es caracteritzen per tenir engrossida la paret cel·lular, per produir abundant material extracel·lular i per presentar una disminució en la capacitat de divisió cel·lular (Hamilton-Miller, 1999). Aquests canvis són deguts a la producció d'un peptidoglicà alterat, amb un augment en la proporció de terminals lliures D-Ala-D-Ala (menor entrecreuament del peptidoglicà, els quals poden atrapar les molècules de vancomicina i bloquejar l'accés de l'antibiòtic a la seva diana (Bambeke *et al.*, 2004). La paret cel·lular engruixida d'una soca VISA pot contenir des del doble fins a quatre vegades més residus D-Ala-D-Ala que la paret cel·lular d'una soca sensible a vancomicina; tanmateix, la paret cel·lular d'un VISA pot fixar entre tres i sis vegades més vancomicina que la necessària per a bloquejar la síntesi de peptidoglicà. Aquest mecanisme produeix també un entrecreuament més senzill del peptidoglicà, la

qual cosa sembla tenir relació amb la disminució de l'activitat de les proteïnes fixadores de penicil·lina o PBP, o amb l'alteració dels precursors de la mureïna (Cui *et al.*, 2000). Els determinants genètics o les mutacions responsables d'aquests canvis encara no han estat identificats.

Una nova manera de resistència a glicopèptids en *S. aureus* —més efectiva, ja que permet assolir alts nivells de resistència a vancomicina i teicoplanina— ha estat descrita recentment en dos hospitals diferents dels Estats Units (Chang *et al.*, 2003; Tenover *et al.*, 2004). En ambdós casos les soques eren SARM, portadores dels gens *vanA*, que havien estat transferits des de soques d'enterococ amb fenotipus VanA. La disseminació d'aquest tipus de soques als hospitals suposa un perill alarmant, per la manca d'elements terapèutics efectius per a combatre llurs infeccions.

INDICACIONS CLÍNiques PER A L'ÚS DE GLICOPÈPTIDS

La vancomicina va ser introduïda inicialment en la pràctica clínica per al tractament d'infeccions produïdes per soques de *S. aureus* productores de β -lactamases. Però l'aparició en el mercat d'antibiòtics menys tòxics com les penicil·lines isoxazòliques (meticil·lina) i cefalosporines, o la combinació amb inhibidors de β -lactamases (com l'àcid clavulànic o el sulbactam), va fer que l'ús de la vancomicina es reduís al tractament per via oral de la diarrea produïda per *C. difficile*. Als anys setanta es generalitzaren als hospitals les infeccions per soques de *S. aureus* resistents a meticil·lina (SARM), aquestes soques, a part de ser resistents als β -lactàmics, en general presentaven resistència enfront d'altres grups d'antibiòtics, com aminoglucòsids, macròlids, lincosamides o quinolones (Livermore, 2000). L'augment d'infeccions nosocomials per SARM a tot el món va fer de la vancomicina el tractament d'elecció empíric per a les infeccions

greus d'aquests microorganismes multiresistents. Però l'ampli ús de la vancomicina als Estats Units s'ha acompanyat d'un increment, gairebé paral·lel, en la resistència a vancomicina en els enterococs (Kirst *et al.*, 1998; Fridkin *et al.*, 2001). Aquest fet conduí les autoritats sanitàries americanes a restringir l'ús de glicopèptids en el tractament empíric, amb l'objectiu de mantenir l'activitat d'aquests antibiòtics en situacions en les quals no fos possible una altra alternativa (CDC, 1993, 1995; Hamilton *et al.*, 2000). En general, els glicopèptids sols podrien emprar-se empíricament (és a dir, sense disposar d'un cultiu positiu i d'un estudi de sensibilitat antibiòtica) en infeccions greus que afectin malalts immunocompromesos (p. ex.: malalts cremats, malalts sèptics en unitats de vigilància intensiva...) ingressats en centres amb elevats percentatges de resistència a meticil·lina en *S. aureus* o en infeccions greus associades a la presència de cossos estranys (p. ex.: catèters, vàlvules cardíaques) (CDC, 1995). De fet, la vancomicina és menys bactericida que les penicil·lines isoxazòliques enfront de soques de *S. aureus* sensibles a meticil·lina; per tant se n'ha d'evitar l'ús, i també el de la teicoplanina, quan existeixi evidència microbiològica que la infecció està causada per soques sensibles a penicil·lines isoxazòliques, amb l'excepció de casos d'allèrgia a β -lactàmics (Bambeke *et al.*, 2004). Així, a banda de les infeccions greus per estafilococs multiresistents, les principals indicacions per a l'ús de vancomicina haurien de limitar-se a: a) infeccions diftèriques greus, en malalts amb al·lèrgia a β -lactàmics mitjançada per IgE, b) la combinació de vancomicina amb cefotaxima o ceftriaxona en infeccions del sistema nerviós central causades per soques de *Streptococcus pneumoniae* resistents a penicil·lina, i c) l'ús de vancomicina oral, en les colitis greus que no responen al tractament amb metronidazole (CDC, 1995; Gordts *et al.*, 2000).

La teicoplanina pot ser utilitzada en la majoria de les indicacions esmentades per a la vancomicina, amb l'excepció de les infeccions

del sistema nerviós central, on la teicoplanina no assoleix la concentració suficient. Els seus principals avantatges són la possibilitat d'administració intramuscular una vegada al dia i la menor incidència d'efectes secundaris (Bambeke *et al.*, 2004).

BIBLIOGRAFIA

- AARESTRUP, F. M.; SEYFARTH, A. M.; EMBORG, H. D.; PEDERSEN, K.; HENDRIKSEN, R. S.; BAGER, F. (2001). «Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 45, pàg. 2054-2059.
- ARTHUR, M.; COURVALIN, P. (1993). «Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 37, pàg. 1563-1571.
- ARTHUR, M.; REYNOLDS, P.; COURVALIN, P. (1996). «Glycopeptide resistance in enterococci». *Trends Microbiol.*, vol. 4, pàg. 401-407.
- BAMBEKE, F. VAN; LAETHEM, Y. VAN; COURVALIN, P.; TULKENS, P. M. (2004). «Glycopeptide antibiotics; from conventional molecules to new derivatives». *Drugs*, vol. 64, pàg. 913-936.
- BEAUREGARD, D. A.; WILLIAMS, D. H.; GWYNN, M. N.; KNOWLES, D. J. (1995). «Dimerization and membrane anchors in extracellular targeting of vancomycin group antibiotics». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 39, pàg. 781-815.
- BOGAARD, A. E. VAN DEN; MERTENS, P.; LONDON, N. H.; STOBBERINGH, E. E. (1997). «High prevalence of colonization with vancomycin- and pristinamycin-resistant enterococci in healthy humans and pigs in the Netherlands: is the addition of antibiotics to animal feeds to blame?» *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 40, pàg. 454-456.
- BOGAARD, A. E. VAN DEN; STOBBERINGH, E. E. (2000). «Epidemiology of resistance to antibiotics: links between animals and humans». *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 14, pàg. 327-335.
- BONTEN, M. J.; WILLEMS, R.; WEINSTEIN, R. A. (2001). «Vancomycin-resistant enterococci: why are they here; and where do they come from?» *Lancet Infect. Dis.*, vol. 1, pàg. 314-325.
- BOYCE, J. M.; OPAL, S. M.; CHOW, J. W.; ZERVOS, M. J.; POTTER-BYNOE, G.; SHERMAN, C. B.; ROMULO, R. L.; FORTNA, S.; MEDEIROS, A. A. (1994). «Outbreak of multidrug-resistant *Enterococcus faecium* with transferable vanB class vancomycin in resistance». *J. Clin. Microbiol.*, vol. 32, pàg. 1148-1153.
- BRAAK, N. VAN DEN; BELKUM, A. VAN; KEULEN, M. VAN; VLIAGENTHART, J.; VERBRUGH, H. A.; ENDTZ, H. P. (1998). «Molecular characterization of vancomycin-resistant enterococci from hospitalized patients and poultry products in the Netherlands». *J. Clin. Microbiol.*, vol. 36, pàg. 1927-1932.
- BUGG, T. D.; WRIGHT, G. D.; DUTKA-MALEN, S.; ARTHUR, M.; COURVALIN, P.; WALSH, C. T. (1991). «Molecular basis for vancomycin resistance in *Enterococcus faecium* BM4147: biosynthesis of a depsipeptide peptidoblycan precursor by vancomycin resistance proteins VanH and VanA». *Biochemistry*, vol. 30, pàg. 10408-10415.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (1993). «Nosocomial enterococci resistant to vancomycin: United States, 1989-1993». *MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep.*, vol. 42, pàg. 597-599.
- (1995). «Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)». *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 16, pàg. 105-113.
- CHANG, S.; SIEVERT, D. M.; HAGEMAN, J. C.; BOULTON, M. L.; TENOVER, F. C.; DOWNES, F. P.; SHAH, S.; RUDRIK, J. T.; PUPP, G. R.; BROWN, W. J.; CARDO, D.; FRIDKIN, S. K.; VANCOMYCIN-RESISTANT *Staphylococcus aureus* INVESTIGATIVE TEAM (2003). «Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene». *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, pàg. 1342-1347.
- CHERUBIN, C. E.; CORRADO, M. L.; SIERRA, M. F.; GOMBERT, M. E.; SHULMAN, M. (1981) «Susceptibility of Gram-positive cocci to various antibiotics including cefotaxima, moxalactam, and N-formimidoil thienamycin». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 20, pàg. 553-555.
- CUI, L.; MURAKAMI, H.; KUWAHARA-ARAI, K.; HANAKI, H.; HIRAMATSU, K. (2000). «Contribution of a thickened cell wall and its glutamine nonamidated component to the vancomycin resistance expressed by *Staphylococcus aureus* Mu50». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 44, pàg. 2276-2285.
- FINES, M.; PERICHON, B.; REYNOLDS, P.; SAHM, D. F.; COURVALIN, P. (1999). «VanE, a new type of acquired glycopeptide resistance in *Enterococcus faecalis* BM4405». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 43, pàg. 2161-2164.
- FRIDKIN, S. K.; EDWARDS, J. R.; COURVAL, J. M.; HILL, H.; TENOVER, F.; LAWTON, R.; GAYNES, R. P.; MCGOWAN JR, J. F.; INTENSIVE CARE ANTIMICROBIAL RESISTANCE EPIDEMIOLOGY (ICARE) PROJECT AND THE NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE (NNIS) SYSTEM HOSPITALS (2001). «The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 US adult intensive care units». *Ann. Intern. Med.*, vol. 135, pàg. 175-183.
- GORDTS, B.; FIRRE, E.; JORDENS, P.; LEGRAND, J. C.; MAERTENS, J.; STRUELENS, M.; INFECTIOUS DISEASES ADVISORY BOARD (2000). «National guidelines for the judicious use of glycopeptides in Belgium». *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 6, pàg. 585-592.
- HAMILTON, C. D.; DREW, R.; JANNING, S. W.; LATOUR, J.

- K.; HAYWARD, S. (2000). «Excessive use of vancomycin: a successful intervention strategy at an academic medical center». *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 21, pàg. 42-45.
- HAMILTON-MILLER, J. M. (1999). «Glycopeptide-resistant staphylococci». *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 13, pàg. 63-65.
- HIRAMATSU, K. (2001). «Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance». *Lancet Infect. Dis.*, vol. 1, pàg. 147-55.
- HIRAMATSU, K.; HANAKI, H.; INO, T.; YABUTA, K.; OGURI, T.; TENOVER, F. C. (1997). «Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility». *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 40, pàg. 135-136.
- HOULIHAN, H. H.; STOKES, D. P.; RYBAK, M. J. (2000). «Pharmacodynamics of vancomycin and ampicillin alone and in combination with gentamicin once daily or thrice daily against *Enterococcus faecalis* in an *in vitro* infection model». *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 46, pàg. 79-86.
- KIRST, H. A.; THOMPSON, D. G.; NICAS, T. I. (1998). «Historical yearly usage of vancomycin». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 42, pàg. 1303-1304.
- KLARE, I.; BADSTUBNER, D.; KONSTABEL, C.; BOHME, G.; CLAUS, H.; WITTE, W. (1999). «Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry». *Microb. Drug Resist.*, vol. 5, pàg. 45-52.
- LECLERCQ, R.; DERLOT, E.; DUVAL, J.; COURVALIN, P. (1988). «Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*». *N. Engl. J. Med.*, vol. 319, pàg. 157-161.
- LIÑARES, J. (2001). «The VISA/GISA problem: therapeutic implications». *Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 7, pàg. 8-15.
- LIVERMORE, D. M. (2000). «Antibiotic resistance in staphylococci». *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 16 (supl. 1), pàg. S3-S10.
- MALABARBA, A.; CIABATTI, R. (2001). «Glycopeptide derivatives». *Curr. Med. Chem.*, vol. 14, pàg. 1759-1573.
- PERICHON, B.; REYNOLDS, P.; COURVALIN, P. (1997). «VanD-type glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* BM4339». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 41, pàg. 2016-2018.
- REYNOLDS, P. E. (1989). «Structure; biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics». *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 8, pàg. 943-950.
- SCHAFFER, M.; SCHNEIDER, T. R.; SHELDRIK, G. M. (1996). «Crystal structure of vancomycin». *Structure*, vol. 4, pàg. 1509-1515.
- SCHOUTEN, M. A.; HOOGKAMP-KORSTANJE, J. A.; MEIS, J. F.; VOSS, A.; EUROPEAN VRE STUDY GROUP (2000). «Prevalence of vancomycin-resistant enterococci in Europe». *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 19, pàg. 816-822.
- TENOVER, F. C.; WEIGEL, L. M.; APPELBAUM, P. C.; MCDUGAL, L. K.; CHAITRAM, J.; MCALLISTER, S.; CLARK, N.; KILLGORE, G.; O'HARA, C. M.; JEVITT, L.; PATEL, J. B.; BOZDOGAN, B. (2004). «Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 48, pàg. 275-280.
- UTTLEY, A. H.; COLLINS, C. H.; NAIDOO, J.; GEORGE, R. C. (1988). «Vancomycin-resistant enterococci». *Lancet*, vol. 1, pàg. 57-58.
- WILSON, A. P. (2000). «Clinical pharmacokinetics of teicoplanin». *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 39, pàg. 167-183