

PROFESORES AL DÍA

Vancomicina y fluoroquinolonas: dos armas que aún conservan su eficacia dentro del oscuro panorama que envuelve a la terapéutica antimicrobiana

Raúl Garza-Velasco*, E. Gabriela Vilchis-Gaona*, Fernando Calderón-Ozumbilla*

*Departamento de Biología, Facultad de Química, UNAM

ABSTRACT

Actually antibiotic-resistance bacteria represent a serious possibility to return to the Preantibiotic Era. In this sense it is necessary to establish new strategies to treat infectious avoiding the increment of multi-resistant pathogens. The present work deal with the major mechanisms related to the inactivation of the antibiotics by resistant bacteria and describes the mode of action and clinical applications of vancomycin and fluoroquinolones, which are two antimicrobial agents that may be an important resource to continue the eradication of resistant bacteria.

INTRODUCCIÓN

Hoy en día, entre las principales temáticas asociadas a las enfermedades infecciosas, destaca la referente a la detección y caracterización de los factores que confieren patogenicidad a los diversos agentes etiológicos, en razón de que los hallazgos implicados pueden conducir a la elaboración de vacunas eficaces. Sin embargo, es indispensable que los estudios correspondientes se realicen a ritmos mucho más intensos, habida cuenta que, en los últimos lustros, la competencia entre la resistencia bacteriana a los antibióticos y el descubrimiento o desarrollo de nuevos antimicrobianos, se ha venido resolviendo categóricamente a favor de los agentes patógenos (Garza, 2000; Salyers, 2002).

De hecho, cada vez es más frecuente que la literatura especializada haga alusión a la franca posibilidad de que, en el corto plazo, la humanidad regrese a la situación que prevalecía en la era preantibiótica (antes de los 50), cuando numerosos padecimientos infecciosos que actualmente se curan con relativa facilidad, se asociaban a muy elevadas tasas de mortalidad (Shoemaker, 2001).

En otras palabras, la ciencia biomédica cuenta con muy poco tiempo para lograr avances inusitados en la terapéutica antimicrobiana.

Lógicamente, una parte del problema reside en el origen mutacional de las cepas resistentes y en la notable eficacia de la transferencia de los genes involucrados, desde las clonas resistentes hacia las susceptibles. Sin embargo, el factor negativo de mayor trascendencia reside en la conducta del ser humano quien, al emplear los antimicrobianos tan frecuente e indiscriminadamente, ha venido provocando la desaparición de las cepas sensibles y promoviendo la selección y predominio de las multirresistentes (Drlica, 2001).

En este momento, ese fenómeno ya es motivo de cuantiosos fracasos terapéuticos y altas tasas de mortalidad dentro de los hospitales, en donde diversas clonas de los principales agentes etiológicos intrahospitalarios sólo son susceptibles a uno de los antibióticos comunes. A tal respecto, el actual papel de la vancomicina y las fluoroquinolonas aún puede resultar determinante, siempre que su empleo se sume a la implementación de las medidas estratégicas que se requieren (Drlica, 2001).

El presente trabajo describe los principales aspectos asociados a la resistencia bacteriana, así como los mecanismos de acción, las aplicaciones clínicas y otras características interesantes de los antibióticos antes mencionados.

I. ASPECTOS GENERALES DE LA RESISTENCIA BACTERIANA

En un proceso infeccioso, resultan determinantes la cantidad de bacterias participantes, el tiempo de generación bacteriana y la velocidad intrínseca de mutación (cercana a 1 en cada 10^7 células); por obvio, cuando una mutación confiere resistencia al antibiótico que se está administrando al enfermo, sólo las células mutantes sobreviven y se convierten en la variante dominante de la población infecciosa. Evidentemente, en cualquier población bacteriana, un factor decisivo para la rápida expansión de los genes de resistencia a antibióticos, reside en la posibilidad de que el material genético involucrado se encuentre ubicado en plásmidos. Además, si algunos de estos genes plasmídicos se asocian a transposones, la recombinación ocurre a velocidades aún mayores (Hawkey, 1998).

En este sentido, el principal mecanismo de transferencia de plásmidos es conocido como “conjugación”¹ y ocurre a través de un proceso en el que una de las dos cadenas de la molécula plasmídica se desplaza desde la bacteria donadora (la que originalmente la posee) hacia la receptora; posteriormente, cada hebra simple funge como molde para la síntesis de moléculas de DNA de doble cadena en ambas células bacterianas (Anderson, 1999).

En resumen, un agente bacteriano puede adquirir resistencia a los antibióticos, experimentando mutaciones puntuales en su DNA cromosómico y, más frecuentemente, fungiendo como receptor de plásmidos R (de resistencia). De cualquier manera, sus nuevas secuencias nucleotídicas le aportan la capacidad de inactivar a el(los) antibiótico(s) correspondiente(s), a través de uno o más de los siguientes procesos:

¹ Otros procesos menos frecuentes de recombinación genética son los de transducción y transformación.

a) Expulsión del antibiótico. Para que los antibióticos puedan manifestar su efecto antibacteriano dentro de lapsos razonables, es necesario que alcancen concentraciones suficientes en sus respectivos sitios de acción. Por ejemplo, la maquinaria asociada a la síntesis proteica se encuentra localizada en el citoplasma bacteriano y los fármacos que actúan a dicho nivel deben atravesar las membranas celulares externa e interna, hasta acumularse en donde bloquearán la producción y/o el ensamble proteínicos.

Las bacterias Gram positivas y Gram negativas que han adquirido resistencia a las tetraciclinas suelen sobreproducir proteínas de membrana (42 kDa), que funcionan como auténticas bombas de reflujo del antibiótico; de hecho, éste es expulsado a velocidades mayores que las relacionadas con su previa difusión hacia el interior, por lo que no alcanza proporciones intramicrobianas que afecten significativamente a la bacteria² (Paulsen, 1996).

b) Inactivación por modificación del fármaco. El prototipo de este mecanismo alude a la escisión hidrolítica del anillo β -lactámico de las penicilinas y cefalosporinas, vía la acción de β -lactamasas bacterianas. A tal respecto, el anillo lactámico de 4 miembros representa la parte activa de la molécula y su modificación reditúa una estructura abierta (el ácido peniciloico) que no es reconocida por sus receptores. Las cepas productoras canalizan estas enzimas hacia su propio periplasma, a fin de que inactiven a los antibióticos β -lactámicos, antes de que éstos contacten a las PFPs³, situadas en la membrana bacteriana. Una sola molécula de β -lactamasas es capaz de hidrolizar 10^3 moléculas de penicilina por segundo (MP/seg); por lo tanto, la secreción de 10^5 moléculas por cada célula resistente, origina la inactivación de 100 millones de MP/seg (Hawkey, 1998).

² Este mecanismo también es empleado por microorganismos productores de antibióticos, para liberar rápidamente a estos últimos los cuales, de lo contrario, podrían afectar a sus propias moléculas.

³ Las PFPs (proteínas fijadoras de penicilina) corresponden a compuestos bacterianos esenciales para la síntesis del peptidoglucano, principal constituyente de la pared celular.

Por su parte, los aminoglucósidos pueden ser inactivados por al menos 3 clases de enzimas, las cuales agregan diferentes sustituyentes a la molécula original, redituando estructuras incapaces de reconocer su sitio de acción en el rRNA: las adenil transferasas les incorporan moléculas de adenosina, las fosforil transferasas les insertan grupos fosfato y las acetil transferasas acetilan los grupos amino del antibiótico (Anderson, 1999).

Los aminoglucósidos actúan en cuatro etapas: en la primera se insertan en una proteína receptora especial ubicada sobre la subunidad 30S del ribosoma microbiano (sitio A); en la segunda, el antimicrobiano interrumpe la actividad normal del complejo de iniciación de la formación del péptido y, en la tercera, provoca que el mensaje del mRNA se lea incorrectamente sobre la región de reconocimiento del ribosoma, ocasionando la incorporación de aminoácidos inadecuados dentro del péptido, por lo que se forma una proteína no funcional. Finalmente, en la cuarta etapa, la inserción del aminoglucósido provoca la demolición de los polisomas y su separación en monosomas, los cuales carecen de la capacidad para efectuar síntesis proteínica, lo que se traduce en la muerte de la célula bacteriana. Este grupo de antibióticos es particularmente activo contra las bacterias aerobias Gram negativas aunque, mediante sinergismo, pueden mostrar una eficaz acción contra diversas Gram positivas. (Anderson, 1999).

Los aminoglucósidos son particularmente activos contra las bacterias aerobias Gram negativas, aunque pueden mostrar una acción por sinergismo contra diversas Gram positivas. Sin lugar a dudas, el más utilizado en la clínica es la gentamicina, si bien la amikacina suele ser particularmente útil contra microorganismos resistentes.

c) **Modificación estructural del “blanco” de acción.** Uno de los ejemplos típicos de esta estrategia de resistencia implica a ciertas especies resistentes a eritromicina, las cuales monometilan o dimetilan un residuo específico de adenina, situado en la peptidil transferasa del rRNA 23S; dicha modificación es catalizada por la enzima Erm, una metil transferasa que disminuye la afinidad de macrólidos y estreptograminas por el RNA (Bussiere, 1998).

II. VANCOMICINA

Aspectos generales. En los últimos años, la vancomicina ha venido fungiendo como el agente de elección para combatir las patologías que no responden favorablemente a la administración de penicilina o de otros β -lactámicos. Si bien empezó a destacar desde el inicio de los 1980s –al aparecer formulaciones comerciales orales–, en 1994 iniciaron los actuales intentos por restringir su empleo, debido a la aparición y propagación de numerosas bacterias resistentes al fármaco (Bergeron, 1998; Fines, 1999; Kirst, 1998).

Durante el lapso 1986-1987, aparecieron por vez primera los primeros casos de resistencia bacteriana: diversas cepas de enterococos resistentes a vancomicina (VRE) fueron aisladas en Europa y USA, reconociéndoseles como agentes causales del 1 % de las infecciones hospitalarias pero, desafortunadamente, a partir de 1993, dichos microorganismos se han venido consolidando como una de las principales causas universales de padecimientos nosocomiales (infecciones urinarias, contaminación de quemaduras y heridas quirúrgicas, septicemia, endocarditis, etc.) (De Luca, 1999; Moir, 1999).

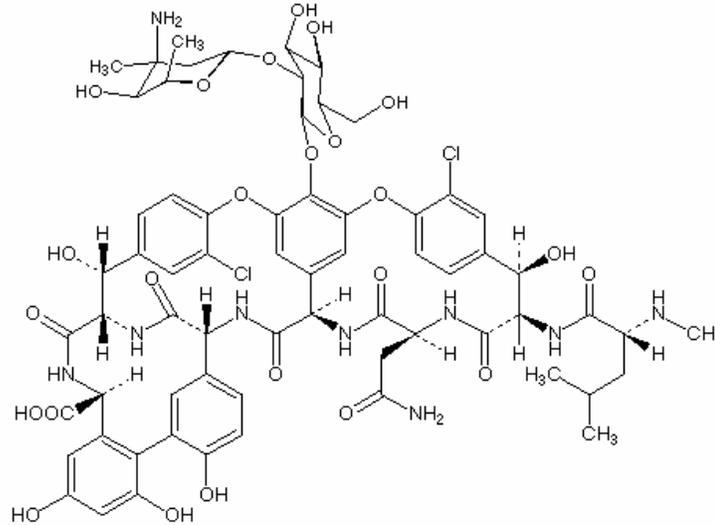
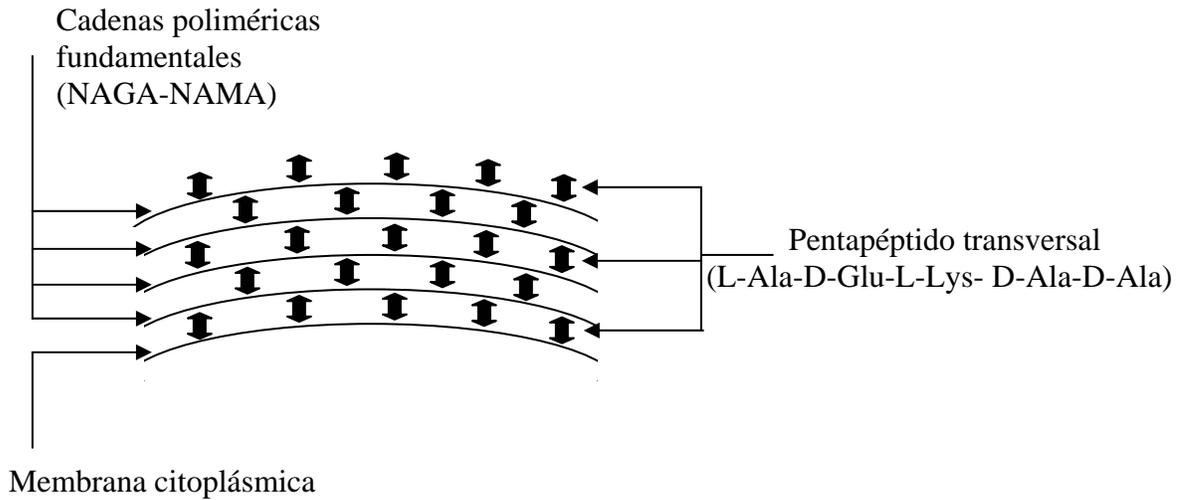


Figura 1. Estructura química de la vancomicina.

Mecanismo de acción. Como otros antibióticos glucopeptídicos, la vancomicina inhibe la biosíntesis de la pared celular de numerosas bacterias Gram positivas, uniéndose al fragmento D alanina-D alanina (D-Ala-D-Ala) del pentapéptido que genera y sustenta la interconexión entre las cadenas poliméricas fundamentales de la citada cubierta bacteriana, constituidas por los ácidos N-acetil glucosamina y N-acetil murámico (consultar la figura 2). De esta manera, el antibiótico impide la estructuración correspondiente.

Resistencia bacteriana a la vancomicina. Hasta el momento, se han descrito cuatro tipos de resistencia a los glucopeptídicos: el fenotipo VanA evidencia una gran resistencia inducible a vancomicina y teicoplanina; las cepas tipo VanB exhiben niveles variados de resistencia a vancomicina; las VanD son resistentes a ésta y a teicoplanina; y las VanE evidencian susceptibilidad a teicoplanina y resistencia a bajos niveles de vancomicina.

Figura 2. Esquema de la pared celular en bacterias Gram positivas.



CLAVES: NAGA = Ácido N-acetil glucosamina; NAMA = Ácido N-acetil murámico; L-Ala = L-alanina; D-Glu = Ácido D-glutámico; L-Lys = L-lisina; D-Ala = D-alanina.

Los principales estudios sobre su mecanismo de acción se han concentrado en las cepas del tipo VanA. El proceso implicado consiste en la incorporación de terminaciones D-alanil-D-lactato (en vez de las D-alanil-D-alanina) en el peptidoglicano, vía biosintética alterna en la que destaca la acción conjunta de tres enzimas: VanH, VanA y VanX (Fines, 1999).

En otras palabras, el “blanco” de los antibióticos glucopeptídicos es la porción D-Ala-D-Ala y el mecanismo de resistencia bacteriana hacia tales antimicrobianos reside precisamente en la sustitución de dicho dímero por D-alanil-D-lactato, con base en una maquinaria nucleotídica localizada en el transposón Tn1546; éste contiene cinco genes: *vanR*, *vanS*, *vanH*, *vanA* y *vanX* y, a tal respecto, la enzima VanA (codificada por el gen *vanA*) produce el éster D-Ala-D-Lac, la VanH es una α -cetoácido reductasa que provee de sustrato a VanA, convirtiendo al piruvato en D-lactato, y la VanX es una dipeptidasa que hidroliza al dipéptido D-Ala-D-Ala, pero no reconoce al D-Ala-D-Lac. Por ello, tiene lugar la ausencia

de moléculas de D-Ala-D-Ala (“blanco” de los glucopéptidos), pero la bacteria las sustituye por residuos D-Ala-D-Lac, para continuar sintetizando su peptidoglicano (Marshall, 1998).

Si bien la vancomicina es generadora de resistencia, su uso resulta fundamental para instituir la terapéutica de numerosas enfermedades intrahospitalarias ocasionadas por cepas multirresistentes de *Staphylococcus aureus*, las cuales sólo responden hoy en día a la acción de dicho antibiótico.

Aplicaciones clínicas. La vancomicina se administra por las vías oral o intravenosa y representa la única arma reservada para combatir las infecciones intrahospitalarias debidas a bacterias Gram positivas multirresistentes, si bien origina ciertos efectos adversos tales como tromboflebitis, exantemas, sordera nerviosa y daño renal, principalmente cuando se le combina con aminoglucósidos (Fines, 1999; Marshall, 1998).

En otras palabras, este antibiótico debe utilizarse, exclusivamente, para tratar infecciones graves tales como neumonía, empiema, endocarditis, osteomielitis y abscesos en tejidos blandos, principalmente si el agente etiológico es Gram positivo o cuando el paciente es hipersensible a las penicilinas y cefalosporinas (Fines, 1999).

III. QUINOLONAS

En los dos últimos lustros, la síntesis de nuevas quinolonas ha conducido al descubrimiento de numerosas 6-fluoro-7-piperazino-4-quinolonas, denominadas por ello fluoroquinolonas.

i. Estructura química. Si bien se han sintetizado miles de estructuras quinolónicas, realmente pocas han sido aprobadas por los organismos reguladores correspondientes, incluida la Food and Drug Administration (FDA). En general, todas comparten una

estructura básica: dos anillos heterocíclicos fusionados de 6 miembros cada uno; la característica que las distingue del ácido nalidíxico –su predecesor–, consiste en la inserción de una molécula de fluor en la posición 6; las diferencias restantes se localizan en las posiciones 1, 5, 7 y 8. Por ejemplo, la ciprofloxacina, esparfloxacina y grepafloxacina presentan un grupo ciclopropil en la posición 1 y, así mismo, la trovafloxacina posee un anillo de pirrolidina de 5 miembros en la posición 7, en vez del anillo de piperazina de 6 miembros (Fernández, 1999; Garey, 1999; Walker, 1999).

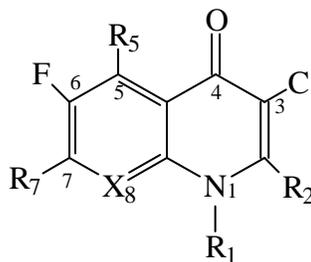


Figura 3. Estructura básica de las quinolonas

ii. Clasificación. La clasificación de las quinolonas, introducida en 1997, está basada tanto en el espectro antimicrobiano como en las indicaciones clínicas de los nuevos compuestos aunque, además, resulta útil para la prescripción. Evidentemente, los fármacos de cada generación sucesiva agregan más agentes patógenos a su espectro de actividad.

Primera generación. Ésta incluye a la cinoxacina y a los ácidos nalidíxico y oxolínico, las quinolonas más antiguas y menos utilizadas; de hecho, ahora sólo se aplican para tratar infecciones urinarias no complicadas, ya que alcanzan niveles séricos muy bajos; además, son más proclives a desarrollar resistencia bacteriana y no se recomiendan en pacientes con baja función renal, pues ello se asocia a concentraciones pobres en orina (Childs, 2000).

Segunda generación. Sus integrantes muestran acción contra bacterias Gram negativas y cierta efectividad contra las Gram positivas y patógenos atípicos (*Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*), por lo que se les limita a la terapéutica de infecciones urinarias complicadas, enfermedades de transmisión sexual y algunas neumonías e infecciones de la piel. El grupo incluye a la ciprofloxacina, enoxacina, lomefloxacina, norfloxacina, ofloxacina, fleroxacina y pefloxacina (Mouneimné, 1999).

Tercera generación. Este grupo abarca a la levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, grepafloxacina, esparfloxacina y clinafloxacina, las cuales evidencian amplia actividad hacia microorganismos Gram positivos y patógenos atípicos (Pan, 1997). Dicho espectro hace elegibles para tratar las neumonías adquiridas fuera de los hospitales, la sinusitis aguda y la exacerbación de la bronquitis crónica. Además, la gatifloxacina es eficaz contra la gonorrea y las infecciones urinarias (Andriole, 1999).

Cuarta generación. Actualmente, su único miembro es la trovafloxacina, recomendada para tratar numerosas enfermedades, ya que es activa contra bacterias Gram positivas, Gram negativas y anaerobias; está disponible en tabletas y en formulas intravenosas aunque, debido a su hepatotoxicidad, se le reserva para casos muy graves (Garey, 1999).

Tabla 1. Clasificación de las quinolonas.

G E N E R A C I O N E S			
PRIMERA	SEGUNDA	TERCERA	CUARTA
Cinoxacina	Ciprofloxacina	Levofloxacina	Trovafloxacina
Acido nalidíxico	Enoxacina	Gatifloxacina	
Acido oxolínico	Lomefloxacina	Moxifloxacina	
	Norfloxacina	Grepafloxacina	
	Ofloxacina	Esparfloxacina	
	Fleroxacina	Clinafloxacina	
	Pefloxacina		

Cabe señalar que la potencia y amplio espectro de la tercera y cuarta generación, sustentan su singular eficacia para tratar numerosas infecciones bacterianas, entre las cuales destacan las de vías respiratorias, urinarias y gastrointestinales, así como las de la piel, tejidos blandos, huesos, articulaciones y algunas enfermedades de transmisión sexual (gonocóccicas y clamidiales (Anderson, 1999; Andriole, 1999; Childs, 2000).

iii. Mecanismo de acción. Los “blancos” de las quinolonas corresponden a dos enzimas indispensables para la división bacteriana: la DNA girasa y la DNA topoisomerasa IV; la primera regula el superenrollamiento del DNA, en tanto que, la segunda, ejerce una acción decatenante sobre el mismo ácido nucleico (Mouneimné, 1999; Pan, 1999).

DNA girasa. Ésta induce los superenrollamientos negativos⁴ del DNA, transformando al ATP en energía de torsión. El proceso inicia cuando cerca de 200 bp del ácido nucleico se enrollan a su alrededor y la secuencial incorporación del ATP desencadena la escisión de ambas hebras del DNA; a continuación, el extremo de cada cadena es unida a la girasa, para evitar la libre rotación de las hebras, ya que ello conduciría al rápido desenrollamiento de la molécula (Pan, 1999).

Posteriormente, la girasa desplaza un segmento de doble cadena por entre los extremos previamente fijados, en la dirección en la que se genera el superenrollamiento, y cada extremo del DNA escindido se aproxima al otro hasta restablecer la continuidad de las dos hebras del dúplex; por último, la hidrólisis del ATP implicado provoca la liberación del segmento de DNA y también revierte la conformación activa de la enzima (Pan, 1999).

La girasa desempeña otros tres papeles complementarios: a) mantiene el superenrollamiento del DNA durante los procesos que requieren la separación de la doble cadena; b) facilita el

⁴ Menos de un enrollamiento por cada 10.5 pares de bases (bp).

desplazamiento de los mediadores de la replicación y la transcripción, adicionando superenrollamientos adelante de ellos; c) elimina los nudos del DNA y regula la formación de sus clásicos dobleces. De acuerdo con ello, la formación de complejos girasa-quinolona provoca escisiones incontroladas del DNA bacteriano (Andriole, 1999; Childs, 2000).

Topoisomerasa IV. En 1990, se descubrió una molécula análoga a la girasa, a la que se asignó el nombre de topoisomerasa IV, ya que ésta se constituye por 4 subunidades. Si bien ambas enzimas escinden la doble cadena de DNA, sólo la primera enrolla segmentos del ácido y decatena las hebras del DNA hasta que se completa el ciclo de replicación; es decir, la decatenación asociada a la topoisomerasa IV ocurre antes (Pan, 1999).

En resumen, las bacterias presentan al menos dos “blancos” enzimáticos para las fluoroquinolonas: mientras la girasa es el principal en *Escherichia coli* y *Neisseria gonorrhoeae* (ambas Gram negativas), la topoisomerasa IV es el predominante en *S. aureus* y *Streptococcus pneumoniae* (ambas Gram positivas) (Pan, 1997).

Inhibición de la síntesis del DNA y muerte celular. La frase “las quinolonas envenenan la síntesis del DNA” reflejan el hecho de que la formación del complejo fármaco-enzima-DNA bloquea el desplazamiento de la horquilla de replicación (debido al gradual desenrollamiento del dúplex⁵). Puesto que la enzima se distribuye por todo el cromosoma, el movimiento de la horquilla de replicación es bloqueado en bajas concentraciones de quinolona (Hooper, 1999).

Finalmente, los complejos quinolona-girasa (o topoisomerasa IV)-DNA impiden el crecimiento celular, debido a que la separación del binomio fármaco-enzima deja rupturas en

⁵ La función normal de la girasa en esa región permitiría que la replicación continuara.

la doble cadena y a que la liberación de los extremos terminales del DNA se traduce en el rápido desenrollamiento de la molécula (Hooper, 1999; Pan, 1999).

IV. COMENTARIOS FINALES

La actual urgencia terapéutica asociada a la obsolescencia de numerosos antibióticos obliga a utilizar racionalmente la vancomicina (hasta ahora “la última esperanza” contra enterococos, estafilococos y neumococos dentro de los hospitales), las fluoroquinolonas de segunda, tercera y cuarta generación (efectiva contra cepas multirresistentes de *Pseudomonas aeruginosa*, especie que aún encabeza a los agentes infecciosos dentro de numerosos hospitales) y algunos otros antimicrobianos.

Si bien los investigadores continúan trabajando intensamente en el diseño de nuevos antibióticos y en la modificación de los actuales, sus eventuales logros sólo representarán promesas efímeras, si no se establecen y se cumplen las medidas necesarias para evitar que aparezcan y se propaguen los microorganismos resistentes, tanto a los fármacos que aún son útiles como a los que se encuentran en proceso de desarrollo.

Ante tal panorama, en los países industrializados se han venido implementando y evaluando las siguientes estrategias:

1. Reducir el consumo de antibióticos, dado que el surgimiento y propagación de la resistencia correlaciona con la frecuencia del uso de los antimicrobianos; éstos no deben ser prescritos por el médico cuando los síntomas del paciente sugieran etiologías virales y la sintomatología del enfermo no sugiere gravedad y permite la realización de los antibiogramas correspondientes en el laboratorio.

2. Emplear cíclicamente los antibióticos: las clonas bacterianas resistentes no predominarán sobre las susceptibles al desaparecer la presión ejercida por un mismo antibiótico.
3. Incrementar la dosificación de los antibióticos, ya que –generalmente– la selección de mutantes resistentes ocurre dentro de niveles del fármaco, cuyo límite inferior corresponde a la concentración mínima inhibitoria para la mitad de la población bacteriana (CMI₅₀) y, el superior, solamente permite el crecimiento de las bacterias más resistentes vía mutaciones puntuales; es decir que, utilizando dosis mayores al del límite superior, el crecimiento únicamente ocurrirá cuando la clona experimente dos o más mutaciones asociadas a resistencia contra el mismo antibacteriano, lo cual resulta poco probable. Evidentemente, esta medida implica la necesidad de que, durante la terapia, el médico vigile más cercanamente a su paciente, para cuidar que los efectos colaterales (adversos) de todo antimicrobiano no generen complicaciones mayores.
4. Implementar terapias duales con componentes eficaces o basadas en multifármacos. Aún cuando ello incrementaría los costos de salud, resultaría más efectivo: si aparece alguna clona bacteriana resistente a uno de los antibióticos, el(los) otro(s) la erradicaría(n); en otras palabras, dicha estrategia obligaría a que el microorganismo sufriera al menos dos mutaciones de resistencia para poder desarrollar, lo cual sólo podría suceder en poblaciones bacterianas mayores a las que infectan al humano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anderson M.R.: The pandemic of antibiotic resistance, *Nature Med*, 1999; 5(2): 147–149.

Andriole T.V. : The Future of the Quinolones; *Drugs*, 1999; 58S: 1–5.

- Bergeron M.G. and Ouellette M.: Preventing Antibiotic Resistance through Rapid Genotypic Identification of Bacteria and of Their Antibiotic Resistance Genes in the Clinical Microbiology Laboratory, *J Clin Microbiol*, 1998; 36(8): 2169-2172.
- Bussiere D.: Crystal structure of ErmC', an rRNA methyltransferase which mediates antibiotic resistance in bacteria, *Biochemistry*, 1998; 37: 7103-7112.
- Childs J.S.: Safety of the Fluoroquinolone Antibiotics: Focus on Molecular Structure, *Infect Urol*, 2000; 13(1): 3-10.
- De Lucca A.J. and Walsh T.J.: Antifungal Peptides: Novel Therapeutic Compounds against Emerging Pathogens, *Antimicrob Agents Chemother*, 1999; 43 (1): 1-11.
- Drlica K.: A strategy for fighting antibiotic resistance, *ASM News*, 2001, 67(1): 27-33.
- Fernández J., Barrett F.J., Licata L., Amaratunga D. and Frosco M.: Comparison of Efficacies of Oral Ciprofloxacin in a Rabbit Model of a Staphylococcal Abscess, *Antimicrob Agents Chemother*, 1999; 43(3): 667-671.
- Fines M, Perichon B, Reynolds P, Sahm DF and Courvalin P: VanE, a New Type of Acquired Glycopeptide Resistance in *Enterococcus faecalis* BM4405, *Antimicrob Agents Chemother*, 1999; 43 (9): 2161-2164.
- Garey W.K. and Amsden W.G.: Trovafloxacin. An Overview, *Pharmacotherapy*, 1999; 19(1): 21-34.
- Garza R., Ávalos J., Ugalde S. y López M.: Principales factores bacterianos que promueven la colonización e invasión de los tejidos humanos, *Educación Química*, 11(2): 274-283, 2000.
- Hawkey P.M.: The origins and molecular basis of antibiotic resistance, *BMJ*, 1998; 317(7159): 657-660.
- Hooper C.D.: Mode of Action of Fluoroquinolones, *Drugs*, 1999; 58S: 6-10.
- Kirst H.A., Thompson D.G. and Nicas T.I.: Historical Yearly Usage of Vancomycin, *Antimicrob Agents Chemother*, 1998; 42(5): 1303-1304.
- Marshall C.G., Lessard I.A.D., Park I.S. and Wright G.D.: Glycopeptide Antibiotic Resistance Genes in Glycopeptide-Producing Organisms, *Antimicrob Agents Chemother*, 1998; 42(9): 2215-2220.
- Moir D.T., Shaw K.J., Hare R.S. and Vovis G.F.: Genomics and Antimicrobial Drug Discovery, *Antimicrob Agents Chemother*, 1999; 43(3): 439-446.
- Mouneimné H., Robert J., Jarlier V. and Cambau E.: Type II Topoisomerase Mutations in Ciprofloxacin-Resistant Strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Agents Chemother*, 1999; 43(1): 62-66.
- Pan S.X. and Fisher M.L.: *Streptococcus pneumoniae* DNA Gyrase and Topoisomerase IV: Overexpression, Purification, and Differential Inhibition by Fluoroquinolones, *Antimicrob Agents Chemother*, 1999; 43(5): 1129-1136.
- Pan S.X. and Fisher M.L.: Targeting of DNA Gyrase in *Streptococcus pneumoniae* by Sparfloxacin: Selective Targeting of Gyrase or Topoisomerase IV by Quinolones, *Antimicrob Agents Chemother*, 1997; 41(2): 471-474.

Paulsen I.T., Brown M.H. and Skurray R.A.: Proton-dependent multidrug efflux systems, *Microbiol Rev*, 1996; 60: 575–608.

Salyers A.A. and Whitt D.D.: Bacterial pathogenesis, a molecular approach, American Society for Microbiology Press, 2nd. Edition, Washington DC, 2002, 168-184.

Shoemaker N.B., Vlamakis H., Hayes K. and Salyers A.A.: Evidence for extensive resistance gene transfer among Bacteroides and other genera in the human colon, *Appl Environ Microbiol*, 2001; 67: 561-568.

Walker C.R.: The fluoroquinolones, *Mayo Clin Proc*, 1999; 74(10): 1030– 1037.