

Actividad *in vitro* de Quinupristin/Dalfopristin (Synercid®)

Lázaro A. Vélez¹, Gloria I. Mejía², Jaime Robledo²

Resumen

Introducción: Las infecciones por bacterias Gram-positivas multirresistentes han aumentado en los últimos años en Colombia y el mundo. Quinupristin/Dalfopristin (Q/D, Synercid®), un antibiótico de la familia de las estreptograminas, ha demostrado una potente actividad *in vitro* e *in vivo* contra estos gérmenes. **Objetivos:** Determinar en nuestro medio la actividad *in vitro* de Q/D en aislamientos hospitalarios de cocos Gram-positivos y *Haemophilus influenzae*, y compararla con la de otros antibióticos usados en estas circunstancias. **Diseño:** Estudio de sensibilidad *in vitro* por Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) a través del método de microdilución en caldo. **Lugar:** Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB). **Población del estudio:** Cien aislamientos hospitalarios, distribuidos así: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina-SARM- (n=25), estafilococo coagulasa-negativa resistente a meticilina-ECNRM- (n=25), *Enterococcus* spp. (n=20), *Streptococcus viridans* (n=10), *Streptococcus pneumoniae* (n=10) y *H. Influenzae* (n=10). **Resultados:** Q/D se mostró altamente eficaz en los aislamientos de SARM (S = 100%), *S. pneumoniae* (S = 100%), *S. viridans* (CIM₉₀ = 0.25 µg/mL) y *H. influenzae* (CIM₉₀ = 1.0 µg/mL). Su actividad frente a ECNRM fue aceptable (S = 72%) y mala contra *E. faecalis* (S = 0%). Vancomicina, rifampicina y ceftriaxona tuvieron 100% de actividad en las especies en las cuales se probaron. **Conclusiones:** Q/D (Synercid®) fue efectivo *in vitro* contra la mayoría de los cocos Gram-positivos de origen hospitalario, excepto *E. faecalis*. Es pues una buena alternativa en infecciones producidas por estos gérmenes, especialmente si son multirresistentes, y cuando se presentan reacciones adversas a otros fármacos.

A pesar de la disminución significativa en la morbilidad debida a enfermedades infecciosas después de la introducción de los antibióticos en la década de los 40s (1), la solución definitiva del problema parece lejana. La aparición de bacterias resistentes a uno o múltiples antimicrobianos ha sido la respuesta de los mecanismos evolutivos naturales de las bacterias para garantizar su supervivencia (2-5). Aunque son muchas las causas, el fenómeno de la resistencia ha surgido en forma directamente proporcional al uso de los

antibióticos (6-13). Dentro del grupo de infecciones por cocos Gram positivos, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y recientemente con resistencia intermedia a los glicopéptidos (SARIG), estafilococo coagulasa negativa resistente a meticilina (ECNRM), *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina (ERV) y *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad disminuida a penicilina (SDP), son los que, por su importancia epidemiológica, han generado mayores inconvenientes en los hospitales y la comunidad (14-30).

1. Servicio de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Medicina Interna, y Departamento de Microbiología y Parasitología, Universidad de Antioquia, Medellín.

2. Sección de Bacteriología, Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Medellín.

En Colombia la frecuencia de infecciones por este tipo de gérmenes ha aumentado significativamente en los últimos 10 años (31,32). 40% de los aislamientos de *S. aureus* son resistentes a oxacilina. Dicho porcentaje es mayor en áreas hospitalarias como unidades de cuidado intensivo, unidades de quemados y salas de hospitalización de pacientes quirúrgicos (33). Además, en 1998 se describieron en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) de Medellín los primeros 11 casos de ERV (34), y se calcula que al menos en las grandes ciudades del país, aproximadamente el 30% de los neumococos corresponden a SPSDP (35).

Quinupristin/Dalfopristin (Synercid®), recientemente aprobado por la FDA de Estados Unidos, es una combinación 30:70 de antibióticos semisintéticos derivados de la familia de las estreptograminas A (dalfopristin) y B (quinupristin), el cual ha mostrado una potente actividad *in vitro* e *in vivo* en infecciones causadas por gérmenes Gram positivos en otros países (36-39). Los compuestos actúan en diferentes sitios sobre la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, lo que logra inhibir sinérgicamente la síntesis de proteínas (40). Este estudio se llevó a cabo para determinar en nuestro medio su actividad *in vitro* contra cocos multirresistentes y *H. influenzae*, y compararla con la de otros antibióticos comúnmente usados en estas circunstancias.

Materiales y métodos

Lugar y cepas estudiadas: El estudio se realizó en la Unidad de Bacteriología de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) entre 1996 y 1997, en 100 aislamientos clínicamente significativos obtenidos en la ciudad de Medellín. De ellos, 69 se procesaron después de 1 a 23 meses de almacenamiento, en medio de Skim Milk (Difco Laboratories, Detroit) a menos 70°C, o en forma liofilizada. Los restantes fueron aislamientos frescos. La identificación y las pruebas de sensibilidad iniciales se realizaron por métodos convencionales de rutina en cada centro hospitalario, y fueron confirmadas en la CIB siguiendo recomendaciones estándar (41). Las diferentes especies estuvie-

ron representadas así: SARM: 25; ECNRM: 25 (*S. epidermidis*: 12, *S. haemolyticus*: 2, *S. hominis*: 1, *S. simulans*: 1, no clasificados: 9); *Enterococcus* spp.: 20 (*E. faecalis*: 17 y *E. faecium*: 3); *S. viridans*: 10; *S. pneumoniae*: 10 y *H. influenzae*: 10.

Variables consideradas: De cada microorganismo aislado, se consignó el sitio de la infección, el tipo de muestra estudiada y la forma como ésta se recolectó. Para cada uno de los aislamientos se determinó la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) utilizando el método de microdilución en caldo de acuerdo a recomendaciones del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) de Estados Unidos (42).

Antibióticos seleccionados: Los antibióticos probados para cada especie, fueron seleccionados por los investigadores de una lista proporcionada por la empresa patrocinadora, Rhone-Poulenc Rorer (RPR). Además de Quinupristin/Dalfopristin (Q/D, Synercid®), fueron evaluados los siguientes: para *Staphylococcus* spp., ciprofloxacina (CIP), gentamicina (GEN), rifampicina (RIF) y vancomicina (VAN); para *Enterococcus* spp., ampicilina (AMP), GEN, VAN y estreptomycin (STR); para *S. pneumoniae* y *S. viridans*, ceftriaxona (CRO), eritromicina (ERI), penicilina G (PEN), VAN y trimetoprim-sulfametoxazol (T/S); y para *H. influenzae*, CRO, cloranfenicol (CLO), amoxicilina/ácido clavulánico (A/C) y T/S. Para definir la susceptibilidad o resistencia de cada aislamiento, se emplearon los puntos de corte recomendados por el NCCLS en enero de 1999 (43).

Controles de calidad: Se utilizaron las siguientes cepas ATCC como control de calidad interno: *S. aureus* 29213 y 25923, *Enterococcus faecium* 19434, *Enterococcus faecalis* 29212, *S. pneumoniae* 49619, y *H. influenzae* 49247. Estos se corrieron cada vez que se realizaron las pruebas.

Análisis estadístico: Se utilizaron medidas de tendencia central (promedios, medianas, porcentajes y rangos) y de dispersión (desviación y error estándar), para hacer las descripciones de los datos. Para comparación de frecuencias se utilizó la prueba de chi cuadrado, con correc-

TABLA 1.

Sitio de origen de las muestras estudiadas para cada una de las especies aisladas (n (%))

	SARM	ECNRM	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. viridans</i>	<i>H. influenzae</i>	TOTAL
Tracto respiratorio	4 (16)	1 (4)		3 (30)	9 (90)	3 (30)	20 (20)
Catéter vascular	2 (8)	16 (64)					18 (18)
Herida quirúrgica	11 (44)	4 (16)	2 (10)				17 (17)
Sangre		1 (4)	2 (10)	4 (40)	1 (10)	6 (60)	14 (14)
Orina			9 (45)				9 (9)
Piel y tejidos blandos	4 (16)	2 (8)	2 (10)				8 (8)
Intra-abdominal	1 (4)		4 (20)				5 (5)
Líquido Cefalorraquídeo			1 (5)	2 (20)		1 (10)	3 (3)
Hueso	2 (8)						2 (2)
Ocular		1 (4)		1 (10)			2 (2)
Pleura	1 (4)						1 (1)
TOTAL	25 (100)	25 (100)	20 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	100 (100)

ción para bajas frecuencias. Se utilizó en todos los casos 0.05 como límite superior de significación estadística.

Resultados

Las 100 cepas estudiadas se aislaron de muestras clínicas consideradas significativas, obtenidas del HUSVP (56%), la Clínica Cardiovascular Santa María, el Hospital Pablo Tobón Uribe, el Hospital La María, y el Hospital General de Medellín.

En general, el tracto respiratorio, los catéteres vasculares, la herida quirúrgica y la sangre fueron los sitios de infección más frecuentes (20, 18, 17 y 14% respectivamente). Cuando se discriminó por germen, SARM fue principalmente aislado de heridas quirúrgicas (44%), ECNRM de catéteres vasculares (64%), *Enterococcus* spp. de orina (45%), *S. pneumoniae* de sangre y tracto respiratorio (40 y 30% respectivamente), *S. viridans* de tracto respiratorio (90%) y *H. influenzae* de sangre (60%). (Tabla 1).

La susceptibilidad *in vitro* de las especies estudiadas a los diferentes antibióticos se presenta en la Tabla 2. Para SARM, la CIM₁₀₀ y la CIM₅₀ de Q/D fue 1.0 µg/mL, obtenida en el 56% (14/25) de los aislamientos (rango: 0.25-1.0 µg/mL).

Las CIM₅₀₋₉₀ del Q/D en todas las otras especies fueron menores o iguales a 1 µg/mL, excepto en siete cepas de ECNRM (CIM = 2 µg/mL) y en *Enterococcus* spp., de los cuales sólo dos aislamientos (ambos *E. faecium*) estuvieron por debajo del punto de corte recomendado (CIM < 2 µg/mL).

VAN, RIF y CRO se mostraron en general muy activas en todas las especies en las cuales se probaron. Sus CIM para todas ellas fluctuaron entre 0.06-2.0 µg/mL, 0.06-1.0 µg/mL y 0.01-0.5 µg/mL respectivamente (dato no mostrado), lo que representa un 100% de sensibilidad a estos antibióticos en los aislamientos estudiados (Tabla 2). La actividad de GEN y CIP en *Staphylococcus* spp. fue muy baja (menos del 24% de susceptibilidad en todos los casos). El 100% de los *Enterococcus* spp. obtenidos fueron sensibles a concentraciones altas de aminoglicósidos y a AMP. Sólo uno de los diez aislamientos de *S. pneumoniae* probados tuvo SDP (CIM = 0.12 µg/mL), todos fueron sensibles a ERI (CIM₁₀₀ = 0.12 µg/mL) y apenas 50% lo fueron a T/S.

La sensibilidad de *S. viridans* a PEN fue del 80% (CIM, rango: 0.01-0.5 µg/mL), y sólo tres de los diez aislamientos estudiados fueron sensibles a ERI (CIM, rango: 0.25-8.0 µg/mL). *H. influenzae*

TABLA 2.
Actividad *in vitro* de Q/D (Synercid®) y otros antibióticos
seleccionados en las especies estudiadas - CIM₅₀₋₉₀ µg/mL

	SARM (n=25)			ECNRM (n=25)			<i>Enterococcus spp.</i> (n=20)			<i>S. pneumoniae</i> (n=10)			<i>S. viridans</i> (n=10)			<i>H. influenzae</i> (n=10)		
	CIM ₅₀	CIM ₉₀	S	CIM ₅₀	CIM ₉₀	S	CIM ₅₀	CIM ₉₀	S	CIM ₅₀	CIM ₉₀	S	CIM ₅₀	CIM ₉₀	S	CIM ₅₀	CIM ₉₀	S
Synercid®	1.0	1.0	100	1.0	2.0	72	8.0	16	10	0.12	0.25	100	0.12	0.25	ND	0.5	1.0	ND
Vancomicina	0.25	1.0	100	1.0	2.0	100	0.25	0.5	100	0.12	0.25	100	0.25	0.5	100			
Gentamicina	32	32	12	16	32	4	8.0	16	100									
Rifampicina	0.25	0.5	100	0.5	1.0	100												
Ciprofloxacina	1.0	16	24	2.0	8.0	20												
Ampicilina							0.25	0.25	100									
Estreptomycin							16	32	100									
Ceftriaxona										0.06	0.5	100	0.25	0.5	100	0.06	0.06	100
Eritromicina										0.12	0.12	100	0.5	2.0	30			
Penicilina G										0.01	0.06	90	0.06	0.25	80			
Trim/Sulfa										0.5/ 9.5	4.0/ 76	50	0.5/ 9.5	2.0/ 38	ND	0.25/ 4.7	0.5/ 9.5	90
Cloranfenicol																0.5	1.0	100
Amox/Clavul																0.5/ 0.25	1.0/ 0.5	100

S = %sensibilidad. ND = Punto de corte no definido para esta combinación germen-antibiótico.
Puntos de corte para Synercid® en las cepas estudiadas, según NCCLS (43): S <= 1.0 µg/mL, R >= 4.0 µg/mL

fue 100% sensible a CLO y A/C, y apenas uno de sus diez aislamientos fue resistente a T/S.

Discusión

Los resultados del presente estudio, el primero para estreptograminas en Colombia, revelan un 100% de sensibilidad a Q/D en los aislamientos de SARM y *S. pneumoniae*, y CIMs muy bajas frente a *S. viridans* y *H. inflen-e*, lo que sugiere que este antimicrobiano puede ser una muy buena alternativa en caso de infecciones causadas por estos gérmenes.

La CIM de 1 µg/mL obtenida para 14 de las 25 cepas estudiadas (56%) de SARM es, sin embargo, relativamente alta comparada con los hallazgos de estudios en otros países, en los cuales alrededor del 90% de los aislamientos mostraron una CIM < 1 µg/mL (36,44). También, a diferencia de estos estudios, en los que más del 95% de las cepas de *Staphylococcus spp.* fueron sensibles a Q/D, 28% de nuestros aislamientos de ECNRM mostraron sensibilidad intermedia (CIM = 2 µg/mL). No parece probable que la causa de este fenómeno resida en la

forma de preservar las cepas ni en las técnicas microbiológicas usadas, en cuya realización se siguieron paso a paso los procedimientos internacionalmente recomendados (41-43).

Para que ocurra resistencia a Q/D se requiere la combinación de varios de los siguientes mecanismos: alteración del sitio de unión del antibiótico a los ribosomas, inactivación enzimática y presencia de bombas dependientes de ATP que expulsan activamente la droga. En vista que las estreptograminas nunca han estado disponibles para uso clínico en Colombia, una explicación probable para este fenómeno es la existencia, en nuestras cepas, de resistencia cruzada con otros antimicrobianos, especialmente macrólidos y clindamicina, pues comparten el mismo sitio de acción en la subunidad 50S del ribosoma (45). En este sitio, la resistencia es mediada por la presencia de genes tipo *erm*, los cuales codifican resistencia cruzada a antibióticos del grupo macrólidos-lincosamidas-estreptograminas B (MLS_B) en estafilococos, estreptococos y enterococos (46,47). Menos frecuentemente, la resistencia a macrólidos y estreptogramina B, pero

no a la clindamicina (MLS_B), es mediada por genes tipo *msrA*, los cuales codifican la presencia de bombas de expulsión de la droga (45).

Las CIMs relativamente altas encontradas para *Staphylococcus* spp en este estudio, sugieren la presencia del fenotipo de resistencia MLS. Es muy probable que estas cepas sean portadoras del gen *erm*, puesto que en el HUSVP más del 90% de los aislamientos de MRSA son resistentes a ERI y clindamicina (33). No obstante, debido a que la estreptogramina B y la estreptogramina A actúan en sitios diferentes de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, la presencia del fenotipo de resistencia MLS_B no predice resistencia in vivo a Q/D (45).

De otro lado, los resultados obtenidos con *Enterococcus* spp. no son sorprendentes. De las 20 cepas estudiadas por nosotros, 17 correspondían a *E. faecalis*, especie con resultados desalentadores cuando se ha evaluado *in vitro* contra Q/D (36,37). En contraste, la eficacia frente a *E. faecium* es adecuada, pues aunque Q/D es bacteriostático contra la mayoría de estos aislamientos (39), la literatura médica informa buena actividad *in vitro* (incluyendo cepas VanA y VanB) (36,37,48), y tasas satisfactorias de respuesta clínica (69 y 65.4%) en pacientes con bacteremia y otras infecciones por esta especie resistentes a VAN (38, 39,49). Debido a que *E. faecium* constituye la mayoría de los casos de ERV, y que ellos son frecuentemente multirresistentes, Q/D se constituye a veces en la única alternativa disponible (50).

En nuestro estudio, VAN fue más activa que Q/D frente a *Enterococcus faecalis* y ECNRM, debido a las siete cepas con sensibilidad intermedia a las estreptograminas. Como con VAN, las cepas de *Staphylococcus* spp. estudiadas fueron también 100% susceptibles a RIF. La actividad de Q/D en *S. pneumoniae* fue tan buena como la de E N y CRO, y mejor que la de T/S. En *S. viridans* su efectividad fue igual a la de CRO y PEN, y mejor que la ERI y el T/S, mientras que en *H. influenzae* fue semejante a CLO y A/C, pero menos activo que CRO.

Lo anterior sugiere: **1.** Que es conveniente realizar estudios semejantes que confirmen nuestros

hallazgos, en éstos y otros centros hospitalarios del país; **2.** Que sería importante la participación de nuestras instituciones en estudios clínicos controlados, multicéntricos, y debidamente controlados, que evalúen la respuesta terapéutica al Q/D en infecciones por estos gérmenes; **3.** Que una vez disponible en el medio, es necesario estar alerta para detectar, confirmar e informar a tiempo la aparición de aislamientos de *Staphylococcus* spp. con sensibilidad disminuida al Q/D, y **4.** Que es importante caracterizar molecularmente en el medio los mecanismos de resistencia de los cocos Gram positivos a éste y otros antibióticos utilizados para tal fin.

Summary

Objectives: To determine the *in vitro* activity of QUINUPRISTIN/DALFOPRISTIN (SYNERCID®) against Gram-positive cocci and *Haemophilus influenzae* isolated from hospitalized patients and to compare it to that of other antimicrobials commonly used in these clinical situations. **Design:** *In vitro* study to establish the bacterial susceptibility to Q/D according to Minimal Inhibitory Concentration (MIC) determined by microdilution method. **Bacterial strains:** 100 strains isolated from hospitalized patients were studied, as follows: *Staphylococcus aureus* methicillin-resistant -SAMR- (n = 25), Methicillin resistant coagulase-negative *Staphylococcus* MRCNS- (n = 25), *Enterococcus* spp. (n = 20), *Streptococcus viridans* (n = 10), *Streptococcus pneumoniae* (n = 10), *H. influenzae* (n = 10). **Results:** Q/D showed to be highly active against MRSA (susceptibility = 100%), *S. pneumoniae* (S = 100%), *S. viridans* (MIC₉₀ = 0.25 µg/mL) and *H. influenzae* (MIC₉₀ = 1.0 µg/mL). The activity against CNMRS was acceptable (susceptibility = 72%) but it was poor against *E. faecalis* (S = 0%). Vancomycin, rifampicin and ceftriaxone were 100% active against all the strains they were tested against. **Conclusion:** Quinupristin/Dalfopristin Synercid® was effective *in vitro* against most of the Gram positive cocci isolated from hospitalized patients, with the exception of *E. faecalis*. Therefore, Q/D is a good alternative for the treatment of infections caused by these microorganisms, especially when they are multiresistant and/or

where adverse reactions to other drugs have been reported.

Agradecimientos

A los siguientes hospitales, los cuales proporcionaron las cepas estudiadas: Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Clínica Cardiovascular Sta. María, Hospital Pablo Tobón Uribe, Hospital La María y Hospital General de Medellín. Al doctor Omar Vesga, por sus comentarios y sugerencias durante la elaboración de este manuscrito, y al doctor Alvaro Ruiz, por su colaboración con la organización y presentación de los datos.

Referencias

- Donowitz GR, Mandell GL. Beta-lactam antibiotics. *N Engl J Med* 1988; 318:419-426
- Lederberg J. Infectious diseases as an evolutionary paradigm. *Emerg Infect Dis* 1997; 3:417-423.
- Hawkey PM. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. *Brit Med J* 1998; 317:657-660
- Morell V. Antibiotic resistance: Road of no return. *Science* 1997; 278:575-576.
- Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1996; 335: 1445-1453.
- Tenover FC, McGowan JE Jr. Reasons for the emergence of antibiotic resistance. *Am J Med Sci* 1996; 311:9-16.
- Tomasz A. Multiple-antibiotic-resistant pathogenic bacteria (A report on the Rockefeller University Workshop). *N Engl J Med* 1994; 330:1247-1251.
- McGowan JE Jr, Tenover FC. Control of antimicrobial resistance in the health care system. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:297-311.
- Jacoby GA. Antimicrobial resistant pathogens in the 1990s. *Annu Rev Med* 1996; 47:169-179.
- Levy SB. Multidrug resistance – A sign of the times. *N Engl J Med* 1998; 338:1376-1378.
- French GL, Phillips I. Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections. In: Mayhall CG, ed. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996; 980-999.
- Medeiros AA. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (suppl 1): S19-S45.
- Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF, King JH, Lippert WE, et al. The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I β -lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1107-1113.
- Segal-Maure S, Urban C, Rahal JJ. Current Perspectives on Multidrug-Resistant Bacteria. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 4:939-957.
- Low DE. Resistance issues and treatment implications: Pneumococcus, *Staphylococcus aureus*, and Gram-negative rods. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12:613-630.
- Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9:497-530.
- Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, Standiford HC, John JF, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 1993; 94:313-328.
- Romero-Vivas J, Rubio M, Fernández C, Picazo JJ. Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1417-1423.
- Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, et al. Emergence of Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999; 340:493-501
- Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The Development of Vancomycin Resistance in a patient with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *N Engl J Med* 1999; 340:517-523
- Michel M, Gutmann L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities. *Lancet* 1997; 349:1901-1906.
- Boyce JM. Vancomycin-resistant Enterococcus. Detection, epidemiology, and control measures. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:367-384.
- Baquero F. Epidemiology and management of penicillin-resistant pneumococci. *Curr Opin Infect Dis* 1996; 9:372-379.
- Nuorti JP, Butler JC, Crutcher JM, Guevara R, Welch D. An outbreak of multi-drug-resistant pneumococcal pneumonia and bacteremia among unvaccinated nursing home residents. *N Engl J Med* 1998; 338:1861-1868.
- Musher DM. Pneumococcal outbreaks in nursing homes (editorial). *N Engl J Med*. 1998; 338:1915-1916.
- Kaplan SL, Mason EO Jr. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:628-644.
- Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994; 331:377-382.
- Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275:234-240.
- Jernigan DB, Cetron MS, Breiman RF. Minimizing the impact of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP). A strategy from the DRSP Working Group. *JAMA* 1996; 275:206-209.
- Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997; 25:584-599.

31. **Vélez LA.** Resistencia Bacteriana en Colombia. Una visión panorámica de la situación. Issues in Bacterial Resistance. Regionals Seminars on Bacteriai Resistance, Latin America. Cartagena, Colombia, julio 1996; p. 17.
32. **Robledo C, Robledo J.** Panorama de la resistencia a los antibióticos en Colombia. Rev Panam Infectol 1999; 3 (suppl 1):S26-S32.
33. **Vélez LA, Arroyave M, González G, Toro L, Robledo J.** Características clínico-epidemiológicas y moleculares de las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en el HUSVP durante 1994. Resumen F-3. Primer Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades Infecciosas. Rionegro, Antioquia, 1998.
34. **Ospina S, Gómez CI.** Enterococo resistente a la vancomicina en un hospital universitario. Descripción de los primeros casos y discusión. Acta Med Colomb 1999; 24:30-34.
35. **Agudelo CI, Castañeda E, et al.** Vigilancia por el laboratorio de *Streptococcus pneumoniae* aislado de procesos invasores en niños menores de cinco años, 1994-1998. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional 1998; 3:250-255.
36. **Jones RN, Ballow CM, Berdenbach DJ, Deinhart JA, Schentag JJ.** Antimicrobial activity of quinupristin/dalfopristin (RP59500, Synercid®) tested against over 28.000 recent clinical isolates from 200 medical centers in the Unites States and Canada. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 30:437-451.
37. **Bouanchaud DH.** In vitro and in vivo antibacterial activity of quinupristin/dalfopristin. J Antimicrob Chemother 1997; 39(suppl A):15-21.
38. **Rubinstein E, Bompert F.** Activity of quinupristin/dalfopristin against Gram-positiue bacteria: clinical applications and therapeutic potential. J Antimicrob Chemother 1997; 39(suppl A):139-143.
39. **Brooks AK, Zervos MJ.** New antimicrobial agents for Gram-positive infections. Curr Opin Infect Dis 1998; 11:667-671.
40. **Cocito C, Di Giambattista M, Nyssen E, Vannuffel P.** Inhibition of protein synthesis by streptogramins and related compounds. J Antimicrob Chemother 1997; 39 (suppl A):7-13.
41. **Murray PR (editor in chief).** Manual of Clinical Microbiology. Sixth edition. Washington D.C.: ASM press, 1995.
42. **NCCLS.** Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically. Fourth Edition; Approved Standard. NCCLS document M7-A4, 1997
43. **NCCLS.** Performance Standards for Anti-microbial Susceptibility Testing; Ninth Informational Supplement. NCCLS document M100-S9, 1999; 19:1-93.
44. **Auckenthaler R, Feger C, Roche G, Courvalin P, and Study Working group.** *In vitro* activity of quinupristin/dalfopristin (Synercid®) against worldwide clinical isolates of Staphylococci, a multicentre study. Abstract E-44, p. 180. In: Program and abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1998. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
45. **Archer GL, Climo MW.** Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38:2231-2237.
46. **Witte W, Klare I, Kresken M.** *In vitro* activity of quinupristin/dalfopristin (RP59500) against *Enterococcus faecium*. Clin Microbiol Infect 1997; 3(suppl 2):286. Abstract P1160.
47. **Jenssen WD, Thakker-Varia S, Dubin DT, et al.** Prevalence of macrolides-lincosamides-streptogramin B resistance and erm gene classes among clinical strains of staphylococci and streptococci. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31:883.
48. **Williams JD, Maskell JP, Whiley AC, Sefton AM.** Comparative *in vitro* activity of quinupristin/dalfopristin against *Enterococcus* spp. J Antimicrob Chemother 1997; 39 (suppl A): 41-46.
49. **Linden PK, Pasculle AW, McDevitt D, Kramer DJ.** Effect of quinupristin/dalfopristin on the outcome of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: comparison with a control cohort. J Antimicrob Chemother 1997; 39:145-151.
50. **Zuckermann H, Halle E, Gobel UB, Spnngsklee M.** Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREF) infection with quinupristin/dalfopristin (RP59500). Clin Microbiol Infect 1997; 3(suppl 2):338. Abstract P1362.