



ESTREPTOGRAMINAS

ESTREPTOGRAMINAS

QUINUPRISTINA - DALFOPRISTINA

1. Resultado a la necesidad de nuevos antibacterianos contra bacterias Gram+ resistentes a los antibióticos existentes.
2. Interfieren con la síntesis de proteínas y muy relacionados con los macrólidos y lincosaminas (MLS).
3. Alternativa para el tratamiento por vía EV de infecciones por bacterias Gram+ sensibles y resistentes.

ESTREPTOGRAMINAS

- Grupo de compuestos naturales y semisintéticos.
- 1953: Se obtiene la mezcla de estreptogramina A y estreptogramina B. Macrolactona poliinsaturada + hexadepsipéptido ciclico (compuestos no relacionados).
- Actúan sinérgicamente y son bactericidas, separados son bacteriostáticos.
- 1955: Se aísla la virginiamicina.
- Posteriormente se logran más compuestos.
- 1999: Se aprueba la quinupristina-Dalfopristina.

Antibacteriano	Componente A	Componente B	Microorganismo
Pristinamicina (Prostacina)	Pristinamicina IIa y IIb	Pristinamicina Ia, Ib y Ic	Streptomyces pristinaspiralis
Virginiamicina (Estafilomicina)	Virginiamicina M y M2	Virginiamicina S1,S2,S3 y S4	Streptomyces virginiae
Streptogramina	Streptogramina A	Streptogramina B	Streptomyces diastaticus
Madumicina	Madumicina II	Madumicina I	
Mikamicina	Mikamicina A	Mikamicina B	Streptomyces mikaensis
Ostreogricina	Ostreogricina A,C,D,R y Q	Ostreogricina B1, B2 y B3	Streptomyces ostreogriseus
Partricina	Partricina A	Partricina B	
Plauracina	Plauracina II	Plauracina I	Streptomyces diastaticus
Sinergistina	Sinergistina A	Sinergistina B1 y B3	Streptomyces olivaceus
Vernamicina	Vernamicina A	Vernamicina B	Streptomyces liodensis
Etamicina	Etamicina A	Etamicina B	Streptomyces griseus

ESTREPTOGRAMINAS

Pristinamicina

Ia Hidrosolubles VO **Iib**



Quinupristina

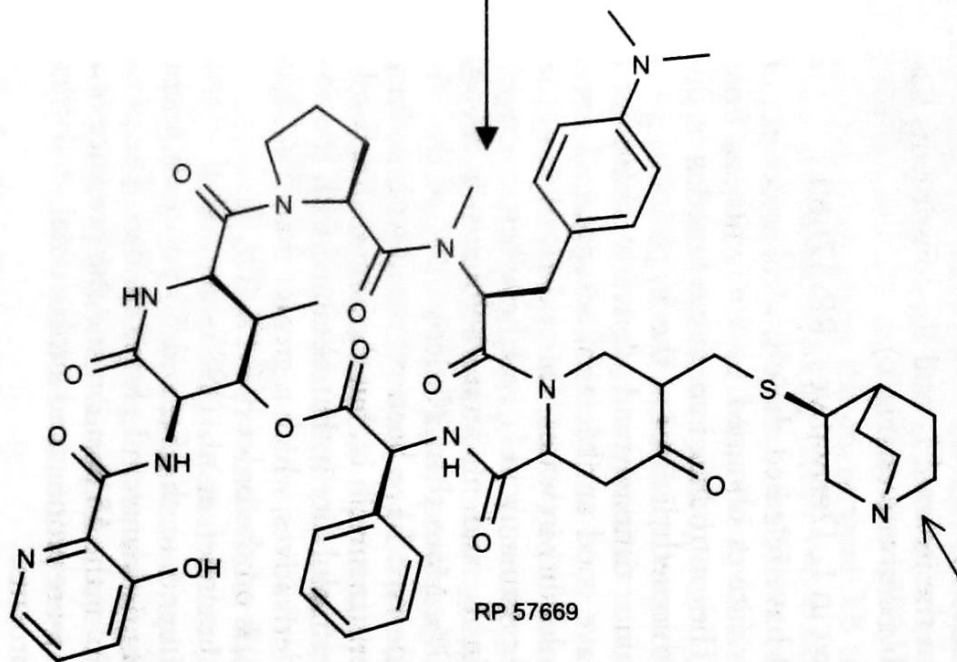
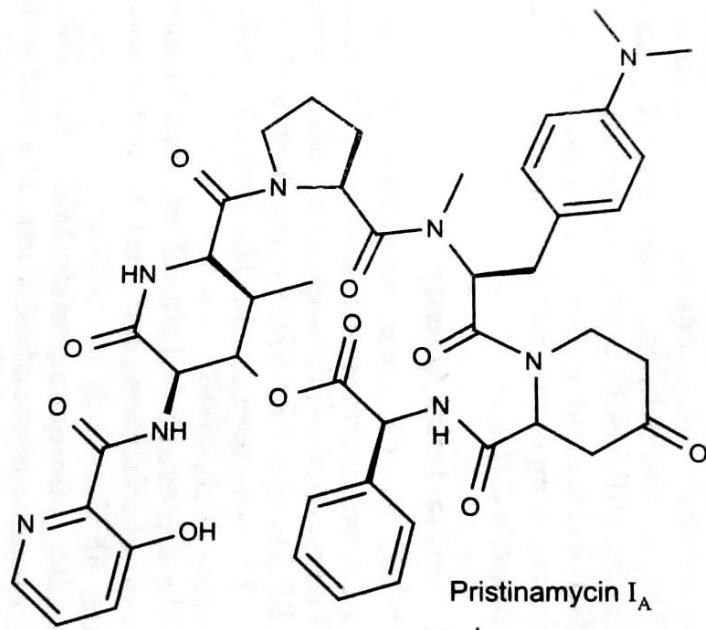
Macrolactona peptídica
Estreptogramina A

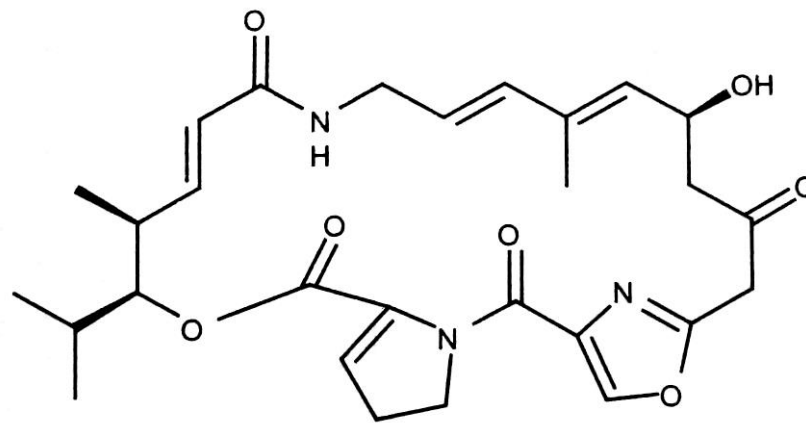


Dalfopristina

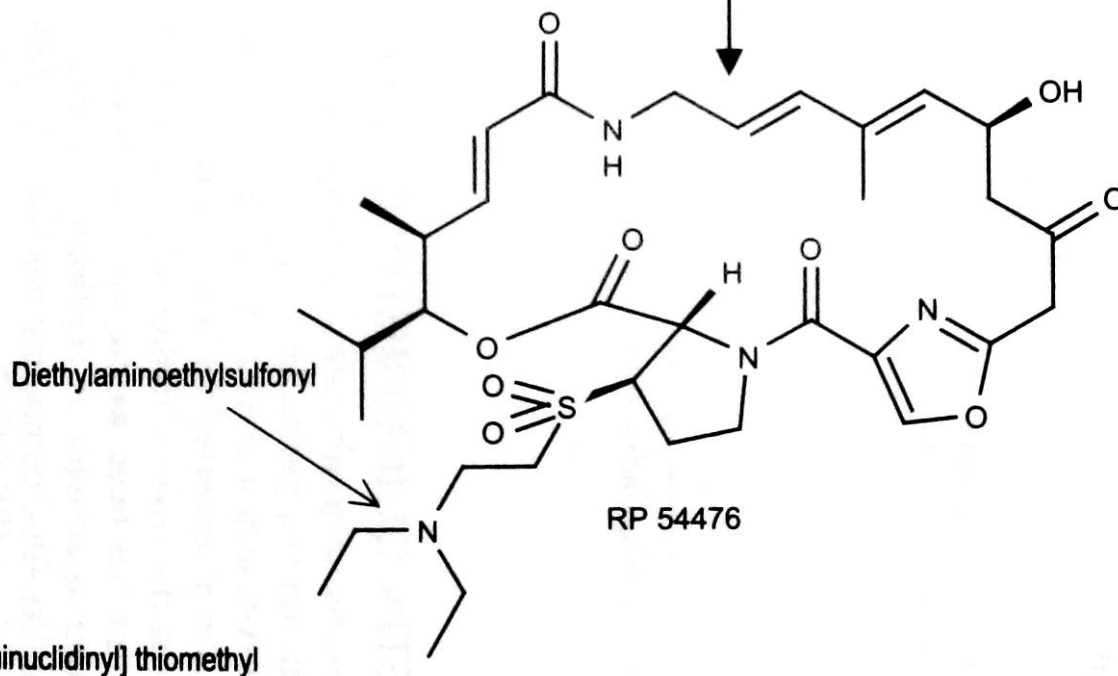
Macrolactona polinsaturada
Estreptogramina B

- Solos: Actividad antibacteriana limitada.
- Juntos: Actividad aumentada = Sinergia
- Relación: 30:70. Uso parenteral





Pristinamycin II_A



[inuclidinyl] thiomethyl

ESTREPTOGRAMINAS

- **Mecanismo de acción:**

Inhibición de la síntesis proteica por unión irreversible al 50S ribosómico.

Quinupristina inhibe la elongación de cadena.

Dalfopristina interfiere con la peptidiltransferasa.

ESTREPTOGRAMINAS

- **Mecanismo de resistencia:**
 1. Modificación del sitio blanco por metilación codificado por genes erm. Fenotipo MLS.
 2. Enzimas modificadoras (poco frecuente): Acetilasas.
 3. Impermeabilidad de la membrana externa en las bacterias Gram negativas.

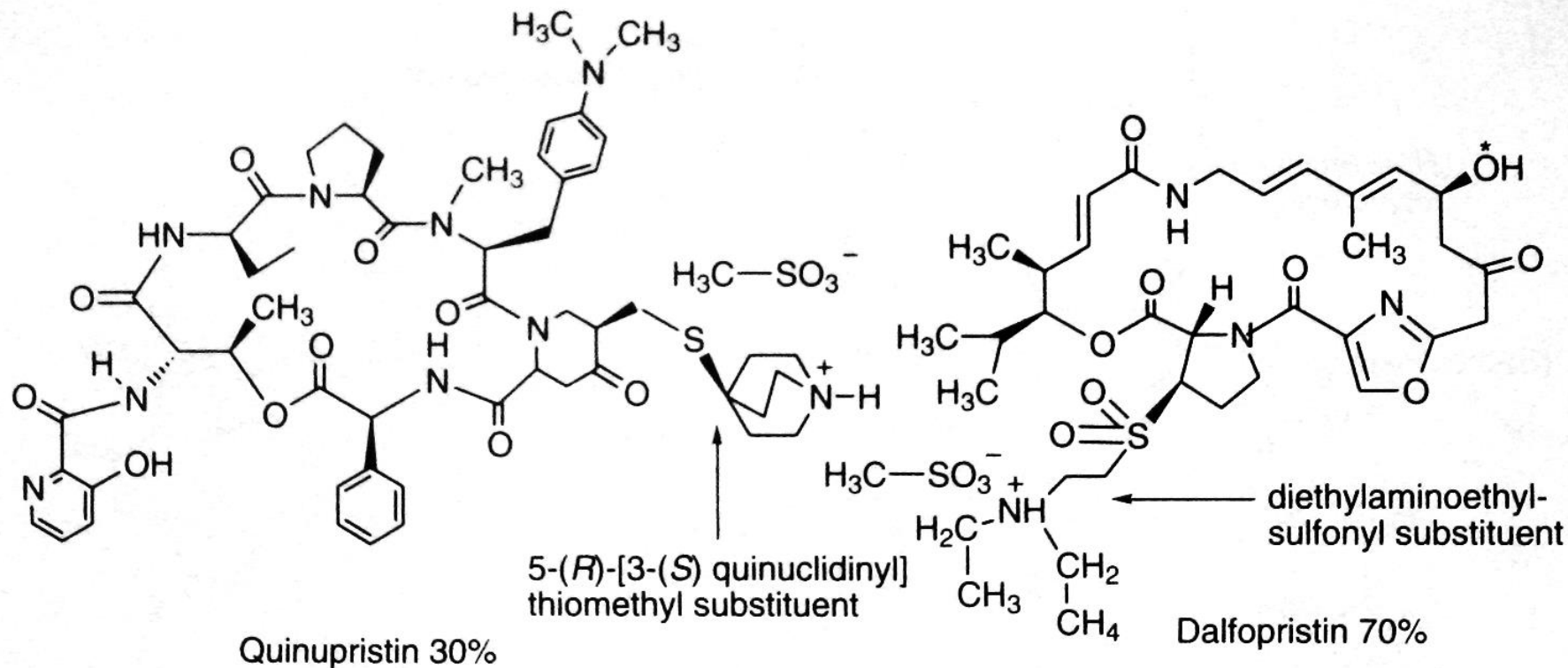


Figure 18.20 Chemical structures of quinupristin and dalfopristin. An acetyltransferase inactivates dalfopristin (see the text for details). The position of the modified hydroxyl group in dalfopristin is indicated by the asterisk.

ESTREPTOGRAMINAS: Farmacología.

Dosis endovenosa: Mgms kp infusión 1 hora	Concentración sérica Ugrs/ml
5	1.0: Quinupristina 4.0: Dalfopristina
10	2.0: Quinufopristina 5.5: Dalfopristina
15	3.5: Quinupristina 7.5: Dalfopristina

ESTREPTOGRAMINAS: Farmacología.

- **Distribución:**
 - Eliminación rápida del torrente sanguíneo.
 - Distribución amplia en los tejidos.
 - En macrófagos 30 a 50 veces mas.
 - No penetra al SNC.
 - Cruza muy poco la placenta.
- **Vida media:** 1.27 a 1.53 horas.

ESTREPTOGRAMINAS: Farmacología.

- **Metabolismo:** Hepático, en varios metabolitos activos.
- **Excreción:**
 - Biliar y por heces predominantemente de compuestos originales y metabolitos.
 - Renal en el 15 a 20%.

Farmacocinética de Quinupristina y Dalfopristina por via endovenosa.

Compuesto	Dosis (mg/kg)	C ₀ (ug/ml)	AUC (ug*h/ml)	t _{1/2} (h)
Quinupristina	5	1.2	1.41	0.87
	10	2.3	2.98	1.02
	15	3.58	4.69	0.96
Dalfopristina	5	4.55	4.5-7	0.4
	10	6.38	7.18	0.52
	15	8.17	9.04	1.05

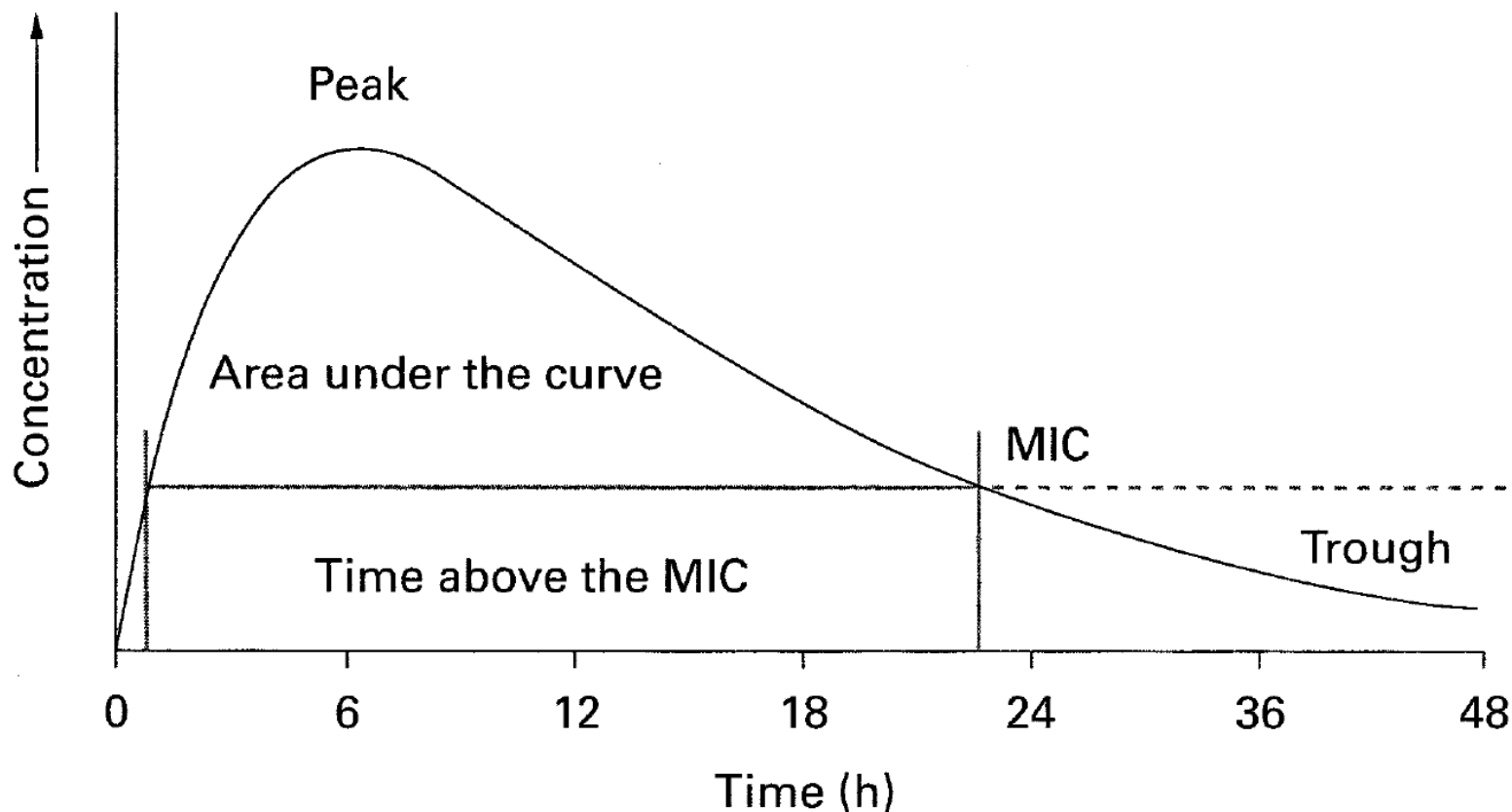


Fig. 1. Peak/MIC, AUC_{24h}/MIC and $T > MIC$, the three main pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters governing antibiotic efficacy.

Table 1

Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters correlating with efficacy, as observed in murine thigh and lung infections

$T > \text{MIC}$	$\text{AUC}_{24\text{h}}/\text{MIC}$ and $C_{\text{max}}/\text{MIC}$
Penicillins	Aminoglycosides ^a
Cephalosporins	Fluoroquinolones ^b
Carbapenems	Metronidazole
Monobactams	Daptomycin
Tribactams	Ketolides
Macrolides	Azithromycin ^c
Clindamycin	Streptogramins
Oxazolidinones	Glycopeptides
Glycylcyclines	Tetracyclines ^c

ESTREPTOGRAMINAS

- **Espectro antimicrobiano:**
 - Bactericida y bacteriostático.
 - Sensibilidad bacteriana: < 2 ug/ml.
 - Enterococcus faecium sensible y resistente a vancomicina.
 - Enterococcus faecalis (bacteriostático) Poco activo.
 - Staphylococcus aureus sensible y resistente a la meticilina.
 - Staphylococcus coagulasa negativo.
 - Streptococcus pneumoniae sensible y resistente a penicilina.

ESTREPTOGRAMINAS

- **Espectro antimicrobiano:**
 - Bactericida y bacteriostático.
 - Sensibilidad bacteriana: < 2 ug/ml.
 - Streptococcus pyógenes
 - Streptococcus viridans
 - Lactobacilos
 - Prevotella
 - Porphyromonas
 - Listeria monocytógenes
 - Legionella pneumóphyla
 - Mycoplasma pneumoniae
 - Moraxella catarrhalis

ESTREPTOGRAMINAS

- Espectro antimicrobiano:
 - Moderadamente sensibles:
 - *Neisseria gonorrhoeae*
 - *Neisseria meningitidis*
 - *Chlamydia trachomatis*
 - *Mycoplasma hominis*
 - *Ureaplasma urealyticum*
 - *Haemophilus influenzae*

Porcentaje de susceptibilidad a la quinupristina-Dalfopristina en bacterias seleccionadas.

Bacteria	# Cepas	Suceptibles %	Referencia
Estafilococo aureus MS	3.296	99.7	1
	1.819	99.8	16
	4.317	99.9	2
Estafilococo aureus MR	2.557	99	1
	574	96.7	16
Estafilococo epidermidis MS	592	99.3	1
	1.360	99.6	2
Estafilococo epidermidis MR	828	98	1
	3273	98.3	2

Porcentaje de susceptibilidad a la quinupristina-Dalfopristina en bacterias seleccionadas

Bacteria	# Cepas	Suceptibles %	Referencia
Neumococo	4.626	97.7	1
	2.598	95	2
Estreptococos	2.647	97	1
	761	95.4	2
Enterococo faecium Van S	310	70.3	2
Enterococo faecium Van R	598	90.6	2
Enterococo faecalis Van S	2.308	2.9	2
Enterococo faecalis Van R	61	3.2	18

Actividad in vitro de Dalfopristina-quinupristina

Organismo	MIC (ug/ml)	
	50%	90%
<i>S. aureus</i> Met ^s	≤ 0.12	0.5
<i>S. aureus</i> Met ^r , Ery ^s	0.5	0.5
<i>S. aureus</i> Ery ^r	0.5	1.0
<i>S. epidermidis</i> Met ^s	0.25	0.25
<i>S. epidermidis</i> Met ^r	0.25	1.0
<i>S. saprophyticus</i>	1.0	8.0
<i>Staphilococcus hominis</i>	0.25	1.0
<i>Staphilococcus haemolyticus</i>	1.0	1.0
Streptococci grupo C y D	0.25	0.5
<i>S. pyogenes</i>	0.25	0.5
<i>S. agalactiae</i>	0.5	0.5
Streptococci grupo viridans	1.0	1.0

Actividad in vitro de Dalfopristina-quinupristina

Organismo	MIC (ug/ml)	
	50%	90%
<i>S. pneumoniae</i> Ery ^S	0.25	0.25
<i>S. pneumoniae</i> Ery ^r	0.5	1.0
<i>S. pneumoniae</i> Pen ^S	0.5	1.0
<i>S. pneumoniae</i> Pen ⁱ	0.5	0.5
<i>S. pneumoniae</i> Pen ^r	0.5	1.0
<i>E. faecalis</i> Ery^S	4.0	8.0
<i>E. faecalis</i> Ery^r	4.0	8.0
<i>E. faecium</i>	1.0	4.0
<i>Enterococcus avium</i>	2.0	8.0
<i>Corynebacterium</i> spp.	0.12	0.5
<i>Listeria</i> spp.	1.0	1.0
<i>Micrococcus</i> spp.	0.06	0.12
<i>Stomatococcus</i> spp.	0.12	
<i>Bacillus</i> spp.	1.0	1.0

Sinergia de las estreptograminas.

Bacteria	Dalfopristina	Quinupristina	Dalfo-Quinu
Estafilococo aureus Eri S	1	2	0.5
Estafilococo aureus Eri R	4	4	0.5
Estafilococo aureus Eri R Met R	4	4	0.5
Estafilococo E. Eri S	2	1	0.25
Estafilococo E. Eri R	2	0.5	0.25
Estafilococo E Eri R Met R	4	0.5	0.12
Estreptococo pioóenes	1	0.5	0.25
Estreptococo agalactiae	8	2	0.5
Estreptococo grupo C y G	8	0.5	0.25
Estreptococo viridans	16	16	1

Sinergia de las estreptograminas.

Bacteria	Dalfopristina	Quinupristina	Dalfo-Quinu
Neumococo	2	1	0.5
Enterococo faecalis Eri S	32	0.5	4
Enterococo faecalis Eri R	64	32	8
Listeria monocitógenes	16	16	2
Haemophilus influenzae	16	4	2
Moraxella catarralis	4	1	0.5
Gonococo	16	16	0.5
Meningococo	0.5	0.5	0.25

ESTREPTOGRAMINAS: Toxicidad y reacciones adversas.

- Inflamación, dolor o flebitis en el sitio de la inyección (más frecuente).
- Náuseas vómitos, diarrea.
- Artralgias, mialgias, debilidad muscular.
- Erupciones cutáneas.
- Aumento de la creatinina sérica.
- Trombocitopenia, anemia.
- Aumento de bilirrubinas.

QUINUPRISTINA - DALFOPRISTINA

1. Fruto a la necesidad de nuevos antibacterianos contra bacterias Gram positivas resistentes a los antibióticos existentes.
2. Interfieren con la síntesis de proteínas y muy relacionados con los macrólidos y lincosaminas (MLS).
3. Alternativa para el tratamiento por vía EV de infecciones por bacterias Gram+ sensibles y resistentes.