

NUEVOS MEDICAMENTOS

Quinupristina/Dalfopristina

M. Escolar, J.R. Azanza, E. Cárdenas, M.J. Muñoz

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

1. Introducción

En los últimos años la importancia de las infecciones por gérmenes grampositivos esta llegando a ser preocupante, no solo por el aumento del número de casos sino por la creciente aparición de resistencias que hace difícil el tratamiento con los recursos disponibles actualmente.

Staphylococcus aureus, estafilococo coagulasa negativo y enterococos son los agentes etiológicos del 47-52% de las bacteriemias originadas en el hospital, y aproximadamente del 30% de todas las infecciones nosocomiales en Estados Unidos (1). En Europa, casi la mitad de las infecciones originadas en una Unidad de Cuidados Intensivos son atribuibles a *Staphylococcus spp* (2). La incidencia de infecciones por estreptococos también está en auge, principalmente por la capacidad de determinadas cepas de *Streptococcus pyogenes* de modificar su virulencia, y la importancia cada vez mayor que están adquiriendo los estreptococos del grupo *viridans* causantes de bacteriemias en pacientes neutropénicos (3).

En general, la resistencia a los antimicrobianos va en aumento, y en particular la resistencia de los grampositivos frente a los antibióticos que habitualmente han sido el eje del tratamiento frente a estas bacterias. Este es el caso de la resistencia de enterococo a los glucopéptidos (4), de estafilococo a las penicilinas resistentes a las penicilinasas, fluorquinolonas, y más recientemente a los glucopéptidos (5,6), la resistencia de estreptococos del grupo *viridans* a los b-lactámicos y de *Streptococcus pneumoniae* a b-lactámicos y macrólidos (3).

Por tanto, cada vez es más acuciante la necesidad de disponer de nuevos antibióticos activos frente a estos patógenos. En este sentido, las estreptograminas, aisladas a partir de *Streptomyces spp*, representan un grupo de antibacterianos único por estar constituido

por una combinación de al menos dos moléculas distintas (7).

Son numerosos los compuestos de este grupo sintetizados, aunque solamente unos pocos han sido comercializados. Hasta hace unos pocos años todos los compuestos sintetizados del grupo eran insolubles en agua y por consiguiente el uso terapéutico de las estreptograminas estaba restringido a formulaciones orales y tópicas.

Quinupristina/dalfopristina es el primer antibiótico de este grupo soluble en agua y por tanto susceptible de ser administrado por vía intravenosa, lo que implica su posible utilidad en el tratamiento de infecciones severas.

2. Estructura química

Como se ha comentado con anterioridad la principal razón que avala el calificativo de único es que cada miembro del grupo está constituido por una combinación de al menos dos moléculas distintas: estreptograminas del grupo A que son macrolactonas poliinsaturadas, y las del grupo B que son hexadepsipeptidos cíclicos (7)

Quinupristina/dalfopristina es una mezcla 30:70 de dos derivados semisintéticos de pristinamicina. El primero es una estreptogramina perteneciente al grupo B (o tipo I), derivado de la pristinomicina IA, y dalfopristina es una estreptogramina perteneciente al grupo A (o tipo II), derivado de la pristinomicina IIA.(8)

En la figura 1 y 2 se presenta la estructura química de cada uno de los dos componentes de la asociación.

3. Mecanismo de acción

Quinupristina y dalfopristina actúan sobre la subunidad 50S ribosomal mediante la inhibición de la tra-

NUEVOS MEDICAMENTOS

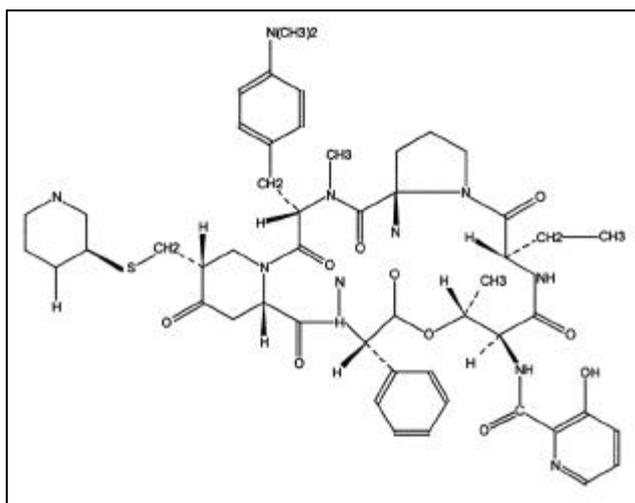
ducción del ARN mensajero (ARNm). La acción resultante de ambos es el bloqueo de la elongación de la cadena peptídica.

Dalfopristina actúa inactivando el receptor de la peptidiltransferasa, interfiriendo así la función de la enzima. También, bloquea la formación de la cadena peptídica en dos pasos distintos: sobre el ARN de transferencia (ARNt) en el locus A del ribosoma y sobre la peptidil-ARNt en el locus P ribosomal. Esta acción es debida en parte a la presencia del antibióti-

co en el ribosoma y en parte al cambio conformacional que provoca en el ribosoma bacteriano que incrementa la afinidad de éste por quinupristina. Ésto puede explicar el sinergismo observado cuando se administran ambos principios activos conjuntamente (7, 9).

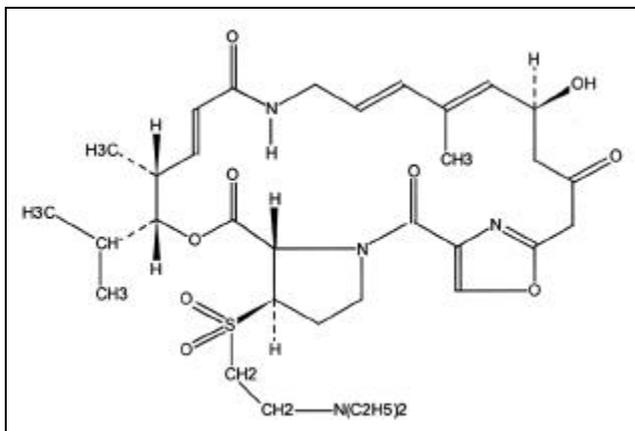
Quinupristina interfiere en el correcto posicionamiento de la peptidil-ARNt en el locus P, dando lugar a una cadena peptídica incompleta. En último caso, se altera el ARNm que codifica para prolina y aminoácidos básicos (7, 9).

Figura 1



Estructura química de quinupristina

Figura 2



Estructura química de dalfopristina

4. Farmacocinética

4.1. Absorción

La farmacocinética de quinupristina/dalfopristina es lineal cuando se administra en dosis, únicas o en dosis múltiples de 7,5 mg/kg cada 8 ó 12 horas. (10)

Tras la administración, en infusión de 1 hora de duración, de una dosis única de 7,5 mg/kg, la concentración plasmática máxima (C_{max}) obtenida en voluntarios sanos osciló entre 2,60 y 2,82 mg/L para quinupristina, y 7,09 y 7,24 para dalfopristina (11). Cuando se administra en dosis múltiples cada 8 horas el rango de concentraciones varía entre 2,39 y 2,69 mg/L en el caso de quinupristina, y de 6,20 a 7,22 mg/L en el de dalfopristina, durante los días 1 y 4 respectivamente (11).

La concentración en el estado de equilibrio estacionario, es decir, la concentración que se alcanza cuando las entradas y salidas de fármaco del organismo se equilibran tras la administración de dosis múltiples, se alcanza después de 2 días de tratamiento (11).

4.2. Metabolismo

Quinupristina y dalfopristina presentan un extenso metabolismo hepático. Dalfopristina es metabolizado primariamente mediante reacciones de hidrólisis, dando lugar a un único metabolito activo. Quinupristina se metaboliza mediante reacciones de conjugación con cisteína y con glutatión, dando lugar a 2 metabolitos activos (9,12). Los 3 metabolitos alcanzan la C_{max} casi al mismo tiempo que el fármaco original: entre 1-1,7 horas (13). Aunque el metabolismo es amplio, la mayor parte del fármaco circulante en sangre es el compuesto original.

Los valores de la C_{max} para cada metabolito son de 1,1 mg/L para el metabolito de dalfopristina y 0,41 y 0,29 mg/L para los de quinupristina (13).

NUEVOS MEDICAMENTOS

4.3. Distribución

Ambos compuestos se distribuyen rápida y extensamente entre los tejidos y fluidos orgánicos, incluyendo hígado, riñón y tracto gastrointestinal. No se han observado concentraciones terapéuticas en el sistema hematopoyético ni en el tejido glandular (10). Estudios realizados en animales parecen demostrar que ninguno de los dos componentes atraviesa la barrera hematoencefálica ni la placentaria. En el interior de las vegetaciones cardíacas, las concentraciones de quinupristina tienden a ser 2,5 a 3,7 veces más altas que las de dalfopristina (14).

Quinupristina/dalfopristina presentan una penetración buena en los leucocitos polimorfonucleares y en macrófagos, lo cual les faculta como agentes activos frente a patógenos intracelulares como *Chlamydia spp*, *Legionella spp* y patógenos como *Staphylococcus spp* que pueden localizarse tanto intra como extracelularmente. La concentración alcanzada en el interior de los leucocitos polimorfonucleares es unas 3 veces superior a la plasmática. En el líquido del interior de las flictenas se alcanza un 40% de la concentración plasmática (15).

El volumen de distribución de quinupristina/dalfopristina en el estado de equilibrio estacionario es de 0,8 L/kg (10). Sin embargo, este valor es claramente superado cuando se incrementa la dosis de dalfopristina, fenómeno que no puede ser explicado por el desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas puesto que la unión de dalfopristina oscila entre el 11 y el 26% y la de quinupristina entre el 55 y 78% (10). La distribución de quinupristina/dalfopristina en el organismo responde a un modelo bicompartimental.

4.4. Eliminación

Tanto el fármaco original como sus metabolitos se eliminan extensamente por la bilis y las heces. Después de haber administrado una dosis única durante 7 días, el 75 y 77% de quinupristina y dalfopristina respectivamente son eliminados por las heces, y el 15 y 19% por la orina (10).

La semivida de eliminación, tras la administración de una dosis única de 7,5 mg/kg a voluntarios sanos, oscila entre 0,91 y 1,14 horas en el caso de quinupristina y entre 0,45 y 0,71 horas para dalfopristina. Cuando se administran dosis múltiples cada 8 horas, se observan dos fases de eliminación, una primera fase rápida o de distribución ($t_{1/2\alpha}$) con valores de

0,17 a 0,23 h para quinupristina y de 0,11 a 0,23 h para dalfopristina y otra segunda fase más lenta ($t_{1/2\beta}$) con valores de 0,93 a 0,96 h y 0,39 a 0,91h respectivamente. Cuando la administración es cada 12 horas, ésta es de 0,82 y 0,61 horas respectivamente. Hay que señalar, que incrementos de la dosis administrada supone, en el caso de dalfopristina, un incremento mayor de la semivida de eliminación β y mayor variabilidad interindividual (11).

El aclaramiento plasmático tras la infusión en dosis única es de 0,82 L/h*kg para quinupristina y de 0,87 L/h*kg para dalfopristina (16). Tras la administración de dosis múltiples cada 8 horas, éste se reduce en un 21 y 16% respectivamente (11). La vía principal de eliminación son las heces, aunque solamente un 15% del total eliminado de quinupristina por heces y un 35% de lo eliminado por orina lo hace como fármaco original, eliminándose el resto como metabolitos cisteína-conjugados, lo cual supone un 38% del total eliminado por orina y un 7,5% de lo eliminado por heces. En el caso de dalfopristina, se elimina por heces totalmente como metabolito, no detectándose el fármaco original. El 59% de lo eliminado por orina se presenta como fármaco original y el resto como metabolito activo (10).

En la Tabla I se describen los principales parámetros farmacocinéticos de quinupristina/dalfopristina tras la administración de 7,5 mg/kg cada 8 horas durante 4 días a voluntarios sanos (11). En la figura 3 se representan las concentraciones plasmáticas de quinupristina/dalfopristina frente al tiempo después de la administración intravenosa de una dosis única de 7,5 mg/kg en una infusión de una hora de duración (13).

4.5. Farmacocinética en situaciones especiales

4.5.1. Insuficiencia renal

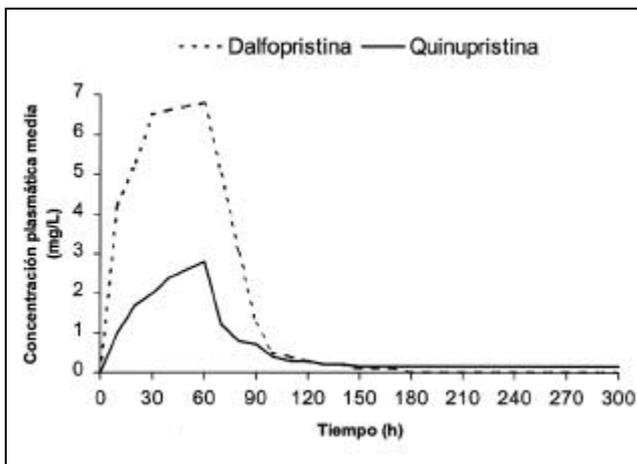
El aclaramiento de quinupristina y dalfopristina en pacientes con insuficiencia renal crónica severa se altera levemente, observándose un ligero incremento sobre los valores de C_{max} y AUC, siendo éstos últimos de 3,43 y 10,07 mg*h/L respectivamente, frente a los 3,31 y 7,71 mg*h/L que presentan en voluntarios sanos, lo que representa un incremento de 1,4 y 1,3 veces respectivamente (17). En la Tabla II se representan comparativamente la media y desviación estándar de los parámetros farmacocinéticos de quinupristina/dalfopristina en voluntarios sanos y en pacientes con insuficiencia renal (17). Resultados

Tabla I

Principales parámetros farmacocinéticos de quinupristina/dalfopristina tras la administración de 7,5 mg/Kg cada 8 horas durante 4 días a voluntarios sanos

Parámetros farmacocinéticos	Quinupristina		Dalfopristina	
	Día 1	Día 4	Día 1	Día 4
C _{max} (mg/l)	2,39	2,79	6,20	7,22
AUC (mg*h/l)	2,60	3,22	6,44	7,81
t _{1/2β} (h)	0,75	0,85	0,45	0,70

Figura 3



Concentraciones plasmáticas medias de quinupristina/dalfopristina frente al tiempo después de la administración intravenosa de una dosis única de 7,5 mg/Kg en una infusión de una hora de duración

similares se han obtenido en pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria. En la Tabla III se representan comparativamente la media y desviación estándar de los parámetros farmacocinéticos de quinupristina/dalfopristina en voluntarios sanos y en pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria (13).

Las variaciones observadas en estas situaciones carecen de significación clínica, por lo que no se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro severo de la función renal cuando se administra a la dosis de 7,5 mg/kg cada 12 horas (17, 18).

4.5.2. Insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis hepática se observa un incremento de los valores del AUC que son 2,8 y 1,5 veces respectivamente, los observados en voluntarios sanos (19). En la Tabla IV se representan los principales parámetros farmacocinéticos de quinupristina/dalfopristina en voluntarios sanos y en pacientes con cirrosis hepática (19). Por consiguiente, en estos casos si que es necesario realizar un ajuste en la dosificación de este fármaco.

Es interesante destacar la relación existente entre las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de quinupristina y la concentración de bilirrubina. Niveles altos de bilirrubina, más de 3 veces el nivel normal, se asocian a un incremento mayor de 4 veces en el AUC de los metabolitos de quinupristina, debido a un descenso en el aclaramiento hepático de éstos (20).

4.5.3. Otras situaciones

Estudios realizados en ancianos (21) y obesos (22) demuestran que no se producen modificaciones en la farmacocinética de quinupristina/dalfopristina y por consiguiente no es necesario realizar un ajuste de la dosificación en estos grupos de pacientes.

5. Farmacodinamia

Quinupristina/dalfopristina está indicado en el tratamiento de infecciones graves causadas por microorganismos grampositivos multirresistentes.

Para el estudio de la actividad antibacteriana se utiliza la CMI₉₀, definida como la concentración mínima requerida para inhibir el crecimiento del 90% de las cepas de un determinado agente patógeno. Para diferenciar las distintas bacterias en sensibles, intermedias o resistentes, se utilizan los siguientes puntos

NUEVOS MEDICAMENTOS

Tabla II

Media y desviación estándar de los parámetros farmacocinéticos de quinupristina/dalfopristina a la dosis de 7,5 mg/Kg, administrado en infusión intravenosa de una hora de duración, a voluntarios sanos y a pacientes con insuficiencia renal crónica

Parámetros farmacocinéticos	Insuficiencia renal crónica severa			
	Quinupristina		Dalfopristina	
	Voluntarios sanos	Pacientes	Voluntarios sanos	Pacientes
C _{max} (mg/l)	2,72 ± 0,50	3,07 ± 0,63	7,24 ± 1,91	9,14 ± 2,61
AUC (mg*h/l)	3,31 ± 0,59	3,43 ± 0,72	7,71 ± 2,60	7,71 ± 2,60
t _{1/2α} (h)	0,18 ± 0,05	0,19 ± 0,08	0,17 ± 0,04	0,18 ± 0,06
t _{1/2β} (h)	0,91 ± 0,18	0,83 ± 0,22	0,98 ± 0,48	0,90 ± 0,59
Cl (l/h/kg)	0,71 ± 0,14	0,68 ± 0,14	0,58 ± 0,21	0,58 ± 0,51
V _{ss} (l/kg)	0,42 ± 0,08	0,40 ± 0,11	0,23 ± 0,10	0,23 ± 0,10

Modificado de Chevalier et al, 2000.

Tabla III

Media y desviación estándar de los parámetros farmacocinéticos de quinupristina/dalfopristina en voluntarios sanos y en pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria

Parámetros farmacocinéticos	Insuficiencia renal crónica severa + diálisis peritoneal continua ambulatoria			
	Quinupristina		Dalfopristina	
	Voluntarios sanos	Pacientes	Voluntarios sanos	Pacientes
C _{max} (mg/l)	2,60 ± 0,43	2,89 ± 0,85	7,09 ± 2,70	8,52 ± 3,52
AUC (mg*h/l)	2,90 ± 0,41	3,39 ± 0,96	7,60 ± 2,81	9,72 ± 4,53
t _{1/2β} (h)	0,93 ± 0,15	0,83 ± 0,13	0,71 ± 0,18	0,76 ± 0,29
Cl (l/h/kg)	0,79 ± 0,12	0,71 ± 0,20	0,77 ± 0,30	0,67 ± 0,36
V _{ss} (l/kg)	1,07 ± 0,27	0,85 ± 0,29	0,77 ± 0,34	0,68 ± 0,30

Modificado de Johnson et al, 1999.

de corte: < 1 mg/L para los microorganismos sensibles; 2 mg/L para los de sensibilidad intermedia y > 4 mg/L para los microorganismos resistentes (23,24).

Estos fármacos han demostrado una potente actividad bactericida concentración-dependiente frente a gérmenes grampositivos, incluyendo *Staphylococcus aureus*, tanto meticilín sensibles como meticilín resis-

tentes, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* resistente a β-lactámicos y macrólidos y *Enterococcus faecium* resistente a glucopéptidos. En algunos estudios se ha demostrado que la actividad bactericida frente a *Staphylococcus aureus* tanto meticilín sensible como meticilín resistente es más rápida que la de vancomicina.

Tabla IV

Principales parámetros farmacocinéticos de quinupristina/dalfopristina en voluntarios sanos y en pacientes con cirrosis hepática.

Parámetros farmacocinéticos	Cirrosis hepática			
	Quinupristina		Dalfopristina	
	Voluntarios sanos	Pacientes	Voluntarios sanos	Pacientes
C _{max} (mg/l)	2,72	3,16	7,24	7,34
AUC (mg*h/l)	2,90	3,50	7,36	7,36
t _{1/2β} (h)	0,91	0,91	0,45	0,69

5.1. Estafilococos

Quinupristina/dalfopristina presenta buena actividad antiesfafilocócica presentando una CMI₉₀ media entre 0,5-1 mg/L, incluyendo cepas meticilin sensible y meticilin resistentes. De hecho, el 99,7% de los *Staphylococcus aureus* meticilin sensibles y el 99% de los meticilin resistentes son sensibles a quinupristina/dalfopristina. Valores similares se han obtenido con cepas eritromicina-resistentes, quinolonas-resistentes o con *Staphylococcus aureus* meticilin resistentes con sensibilidad reducida a vancomicina (25).

El rango de la CMI₉₀ media para *Staphylococcus coagulans* negativo o *Staphylococcus epidermidis* oscila entre los 0,25 y 0,75 mg/L, lo cual supone que más del 98% de las cepas son sensibles a este antibiótico.

5.2. Enterococos

La mayoría de cepas de *Enterococcus faecium* son sensibles o intermedias a quinupristina/dalfopristina, incluyendo las vancomicina-resistentes. Los valores de la CMI₉₀ media oscilan entre 1 y 2 mg/L respectivamente. Según estos datos, se puede afirmar que el 87% de las cepas de *Enterococcus faecium* son sensibles a quinupristina/dalfopristina (25). Por el contrario, la actividad frente a *Enterococcus faecalis* es pobre, presentando valores de CMI₉₀ ≥ 8 mg/L.

5.3. Estreptococos

Quinupristina/dalfopristina presenta una buena actividad frente a *Streptococcus pneumoniae*, independientemente de que sean penicilina o eritromicina resistentes, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus agalactiae*. La CMI₉₀ para *Streptococcus pneumoniae* oscila entre

0,5-1 mg/L, siendo el 97,7% de las cepas sensibles a este antibiótico (25).

La CMI₉₀ para *Streptococcus pyogenes* y *agalactiae* es de 0,25 mg/L y 0,12 mg/L respectivamente. En el caso de *Streptococcus viridans* ésta fue de 1 mg/L. Una excepción son los *Streptococcus* del grupo viridans que presentan resistencia a eritromicina, que tienen una CMI₉₀ de 8 mg/L (26).

5.4. Otros microorganismos grampositivos

La actividad de quinupristina/dalfopristina frente a gérmenes como *Corynebacterium jeikeium* (CMI₉₀ = 0,2-2 mg/L), *Listeria monocytogenes* (CMI₉₀ = 0,25-2 mg/L) y *Leuconostoc* (CMI₉₀ = 0,25-8 mg/L) es más variable (27).

5.5. Anaerobios

La actividad es buena frente a anaerobios como *Clostridium perfringens* (CMI₉₀ = 0,125-1 mg/L) y *Peptostreptococcus* (CMI₉₀ = 0,25-1 mg/L), pero frente a otros anaerobios grampositivos como *Lactobacillus* (CMI₉₀ = 0,125-4 mg/L) y *Pediococcus* (CMI₉₀ = 0,5-16 mg/L) es variable (28).

La actividad frente a gérmenes gramnegativos anaerobios es pobre o variable, tal es el caso de *Bacteroides fragilis* que tiene una CMI₉₀ de 2-16 mg/L y el de otros gramnegativos anaerobios en los que los valores oscilan entre 0,125 y > 128 mg/L.

5.6. Gramnegativos aerobios

Quinupristina/dalfopristina tiene una buena actividad frente a *Moraxella catarrhalis* (CMI₉₀ = 0,5

NUEVOS MEDICAMENTOS

mg/L), pero ésta es limitada frente a *Haemophilus influenzae* (CMI₉₀ = 4 mg/L). Por el contrario, la actividad es excelente frente a *Mycoplasma pneumoniae* (CMI₉₀ = 0,0625 mg/L) (29) y *Legionella pneumophila*, independientemente del serogrupo (CMI₉₀ = 0,12-1 mg/L), aunque para cepas poco comunes de *Legionella* la CMI₉₀ oscila entre 0,5 y 2 mg/L (30). La actividad frente a *Neisseria meningitidis* es buena con valores de CMI₉₀ entre 0,12-0,5 mg/L. En el caso de *Neisseria gonorrhoeae*, la CMI₉₀ oscila entre 0,5-2 mg/L (31).

5.7. Actividad sinérgica

La administración conjunta de quinupristina y dalfopristina potencia la actividad antibacteriana, siendo la resultante superior a la suma de la actividad de los dos componentes por separado, reduciendo así la posibilidad de aparición de cepas resistentes. Esta potenciación incluye a *Staphylococcus aureus* meticilín resistente, *Enterococcus faecium*, incluyendo el vancomicina-resistente, *Streptococcus pneumoniae* y otros *Streptococcus*.

Quinupristina/dalfopristina presenta in vitro actividad bactericida frente a *Streptococcus spp* y *Staphylococcus meticilín* sensibles. En modelos animales de endocarditis se ha observado que la actividad bactericida frente a *Staphylococcus aureus* meticilín resistente es variable, pero que ésta se puede potenciar si se combina con antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana como por ejemplo los b-lactámicos (32, 33). De la misma forma, quinupristina/dalfopristina es bacteriostático frente a *Enterococcus faecium*, pero se puede conseguir actividad bactericida si se combina con otros antibióticos que inhiban la síntesis de la pared bacteriana (34).

5.8. Efecto post-antibiótico

Quinupristina/dalfopristina presenta un prolongado efecto post-antibiótico frente a microorganismos grampositivos, incluyendo *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* (35-36).

El parámetro que mejor se ha correlacionado con la duración del efecto post-antibiótico, incluso mejor que el tiempo de exposición, es la concentración plasmática alcanzada (36). Después de una hora de exposición a 2,5 mg/L de quinupristina/dalfopristina el efecto post-antibiótico demostrado frente a

Staphylococcus aureus oscila entre 3,2-8 h (37). En el caso de *Staphylococcus coagulasa* negativo la exposición de 30 minutos a 5 mg/L inhibe el crecimiento entre 2,5 y 7,5 horas. Éste es más prolongado, entre 7,5-9,5 h, en el caso de *Streptococcus pneumoniae* y en el de *Streptococcus pyogenes* en el que es superior a las 18 h (38). El efecto post-antibiótico es de menor duración en los *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina que en los sensibles (38), aunque en todo caso éste es más prolongado que el de vancomicina (37).

A pesar de presentar una semivida de eliminación corta, entre 1-2 h, el efecto post-antibiótico de quinupristina/dalfopristina proporciona una actividad suficientemente prolongada como para justificar intervalos de administración de 8 y 12 h.

6. Eficacia clínica

Como parte de un programa de urgencias infecciosas en el que se incluyeron 90 pacientes se administró quinupristina/dalfopristina por vía intravenosa a la dosis de 7,5 mg/kg cada 8 horas a pacientes en los que se había aislado *Staphylococcus aureus* meticilín resistente, obteniéndose una tasa de respuesta de 68/90 (76%) (39). En un ensayo clínico simple ciego realizado en 39 pacientes diagnosticados de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en relación con una vía venosa, se administró quinupristina/dalfopristina a la dosis de 7,5 mg/kg cada 8 horas o vancomicina 1 g cada 12 horas, obteniéndose una tasa de curación similar con ambos tratamientos (40).

En dos ensayos clínicos en los que se incluyeron 400 y 250 pacientes diagnosticados de bacteriemia por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina se administró quinupristina/dalfopristina a la dosis de 7,5 mg/kg cada 8 horas obteniéndose un porcentaje de respuesta del 68 y 70,5 respectivamente. La tasa de respuesta es menor (<45%) en pacientes afectados de endocarditis, infección intraabdominal o del tracto respiratorio (41,42).

Quinupristina/dalfopristina se ha mostrado eficaz en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos. En un estudio multicéntrico aleatorizado en el que se incluyeron 450 y 453 pacientes en dos grupos de tratamiento y en los que se administró por vía intravenosa quinupristina/dalfopristina a la dosis de 7,5 mg/kg/12 horas en el primer grupo y cloxacilina 2 g/6 horas, vancomicina 1 g/12 horas o cefazolina 1 g/8 horas en el segundo a pacientes diagnosticados de infección de piel y tejidos blandos por gérmenes

grampositivos se obtuvieron tasas similares de curación en ambos grupos, siendo esta del 68,2 y 70,7% respectivamente (43).

Quinupristina/dalfopristina a la dosis de 7,5 mg/kg/8 horas y vancomicina 1 g/12 horas ambos en combinación con aztreonam 2 g/8 horas fueron igualmente efectivos en el tratamiento de 150 y 148 pacientes respectivamente, diagnosticados de neumonía nosocomial por grampositivos, obteniéndose una tasa de curación del 56,3% en el primer grupo y de 58,3 en el segundo grupo (44).

7. Acontecimientos adversos

Los efectos adversos asociados al tratamiento con quinupristina/dalfopristina presentan generalmente una severidad leve o moderada.

Quinupristina/dalfopristina se asocia a flebitis cuando la infusión se hace a través de una vía periférica. La incidencia de flebitis disminuye si se administra en una dilución mayor o si se hace a través de un catéter central. Los síntomas referidos por los pacientes con mayor frecuencia fueron dolor en el lugar de punción e inflamación.

También se ha asociado con mialgias y artralgias (1,3%), aunque la mayor frecuencia se asocia a pacientes con enfermedades severas (2,5-30,7%), siendo ésta muy bajas en pacientes con buen estado general. Suelen aparecer después de 6 días de tratamiento y la severidad suele ser leve o moderada. Son reversibles.

Otros acontecimientos adversos relacionados con la administración de quinupristina/dalfopristina incluyen, alteraciones gastrointestinales: náuseas (4,6%), vómitos (2,7%) y diarreas (2,7%); y rash cutáneo (2,5%). Con una incidencia inferior al 1%, se ha descrito la aparición de estomatitis, dispepsia, pancreatitis, colitis pseudomembranosa, alteraciones del sistema nervioso central (insomnio, ansiedad, confusión, mareo), urticaria, candidiasis, hematuria, vasodilatación, edema periférico, vaginitis, etc.

En algunos estudios se ha documentado la elevación de los niveles plasmáticos de bilirrubina conjugada (1,3%) y de bilirrubina total > 5 veces los valores normales (0,9%), no acompañándose de disfunción hepática. (43)

8. Interacciones

La administración concomitante de quinupristi-

na/dalfopristina con ciclosporina, nifedipino o midazolam origina la elevación de los niveles plasmáticos de estos fármacos: aumento de $C_{máx}$ y AUC. Por lo tanto, se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de ciclosporina al iniciar un tratamiento concomitante con quinupristina/dalfopristina, así como vigilar la tolerancia de nifedipino o midazolam.

Se observa un incremento de alrededor del 15% en los niveles de tacrolimus cuando éste se administra de forma conjunta con quinupristina/dalfopristina. Por este motivo, se recomienda una monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus al comienzo del tratamiento concomitante.

Se debe evitar la administración conjunta de quinupristina/dalfopristina con fármacos que se metabolizan mediante el sistema enzimático citocromo CYP3A4, y que además, presenten un índice terapéutico reducido.

9. Precauciones y contraindicaciones

En los pacientes con insuficiencia renal no es necesario modificar la posología. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave se recomienda precaución ya que no es posible hacer una recomendación de dosis.

Estudios realizados en animales de experimentación no mostraron efectos teratogénicos. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas, así el uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativa terapéutica más segura.

Se ignora si este medicamento se excreta con la leche materna, no obstante se detecta en la leche de animales de experimentación. Se recomienda suspender la lactancia materna.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de quinupristina/dalfopristina en menores de 18 años. La farmacocinética de quinupristina/dalfopristina no se modifica en pacientes ancianos. Por ello no se requiere reajuste de la dosis en este grupo de población.

Debe considerarse la existencia de riesgos potenciales en pacientes con cardiopatía previa.

10. Indicaciones

Las indicaciones aceptadas en España para utilizar quinupristina/dalfopristina son:

- Neumonía nosocomial.
- Infecciones cutáneas y de tejidos blandos.

NUEVOS MEDICAMENTOS

- Infecciones clínicamente significativas causadas por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina.

Esta asociación puede tener especial utilidad en pacientes con infecciones por gérmenes gram positivos cuando la bacteria presente resistencia a glucopéptidos o estos hayan resultado ineficaces tras 3-4 días de tratamiento, cuando no resulte posible la utilización de otros antibióticos. También debe considerarse la indicación incluso como fármaco de primera línea en pacientes con insuficiencia renal severa.

En caso de existir una infección mixta, esta asociación deberá utilizarse en combinación con uno o más agentes activos frente a microorganismos gram negativos.

En adultos la dosis recomendada es de 7,5 mg por Kg cada 8 h, durante 7 días en el caso de infecciones de piel y tejidos blandos, durante 10 días en neumonía nosocomial, y durante un periodo dependiente del lugar de la infección en el caso de tratarse de

Enterococcus faecium resistente a vancomicina. Quinupristina/dalfopristina se debe administrar a través de un catéter venoso central en solución de glucosa al 5%, durante un periodo no inferior a 60 minutos. Tras completar la perfusión, debe lavarse la vía con una solución de glucosa al 5% para reducir la irritación venosa. La administración a través de una vena periférica se asocia con tromboflebitis, por lo que se deberá administrar a través de un catéter venoso central.

11. Presentación

La asociación se presenta en vial para perfusión intravenosa con el nombre comercial de Synercid®, conteniendo 350 mg de quinupristina y 150 mg de dalfopristina, a un precio de 72,46 euros por vial. Debe administrarse por vía intravenosa, en infusión de una hora de duración y a través de un catéter central. El volumen de infusión no debe ser inferior 500-750 mL.

NUEVOS MEDICAMENTOS

BIBLIOGRAFÍA

1. Jones RN, Kehrberg EN, Erwin ME, Anderson SC. Prevalence of important pathogens and antimicrobial activity of parenteral drugs at numerous medical centers in the United States. I. Study on the threat of emerging resistances: real or perceived? *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994; 19: 203-215.
2. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Chanoin MH et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. *JAMA* 1995; 274: 639-644.
3. Bochud DY, Eggiman P, Calandra T, Van Melle G, Saghafi L, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococcus in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factors. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 25-31.
4. Freeman C, Robinson A, Cooper B, Sullivan M, Quintiliani R, Nightingale C. In vitro antimicrobial susceptibility of glycopeptide-resistant enterococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 21: 47-50.
5. Aldridge KE, Gelfand MS, Schiro DD, Barg NL. The rapid emergence of fluoroquinolone-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a community hospital. An in vitro look at alternative antimicrobial agents. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15: 601-608.
6. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH. Emergence of vancomycin-resistance in coagulase-negative staphylococci. *N Engl J Med* 1987; 316: 927-931.
7. Pechere JC. Streptogramins. A unique class of antibiotics. *Drugs* 1996; 51 (1): 13-19.
8. Paris JM, Barrière JC, Smith C. The chemistry of pristinamycin. In: *Recent progress in the chemical synthesis of antibiotics*. Berlin: Heidelberg, 1990: 183-248.
9. Aumercier M, Le Goffic F. Mechanisms of action of the macrolide and streptogramin antibiotics. In: Bryskier AJ, Butzler JP, Neu HC. Editors. *Macrolides chemistry, pharmacology and clinical use*. Paris: Arnette Blackwell, 1993: 115-123.
10. Bergeron M, Monaty G. The pharmacokinetics of quinupristin/dalfopristin in laboratory animals and in humans. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39 (Suppl. A): 129-138.
11. Chevalier P, Rey J, Rouzier-Panis R. Multiple-dose pharmacokinetics and safety of quinupristin/dalfopristin (Q/D RP 59500, Synercid) in healthy volunteers (abstract and poster). 20th International Congress of Chemotherapy; 1997 Jun 29: Sydney: 42.
12. Gaillard C, van Cantfort J, Montay G. Disposition of the radiolabelled streptogramin RO 59500 in healthy male volunteers (abstract 1317). 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1992 Oct 11-14: Anaheim (CA): 330.
13. Johnson CA, Taylor III CA, Zimmerman SW, Bridson WE, Chevalier P, Pasquier O, et al. Pharmacokinetics of quinupristin-dalfopristin in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 152-156.
14. Fantin B, Leclercq R, Ottaviani M, Vallois JM, Maziere B, Duval J, et al. In vivo activities and penetration of the two components of the streptogramin RP 59500 in cardiac vegetations of experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38 (3): 432-437.
15. Bergeron MG, Trottier S, LePage M-C. A phase I, open-label, single-dose study of blood and blister fluid pharmacokinetics of quinupristin/dalfopristin (RP 59500, Synercid). 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1997 Sept 28: Toronto: 24.
16. Lefebvre P, Geary B, Rey J. Open, comparative study of the pharmacokinetics and safety of a single dose of quinupristin/dalfopristin (RP 59500, Synercid) in healthy male and female volunteers (abstract). 20th International Congress of Chemotherapy; 1997 Jun 29: 41. Sydney.
17. Chevalier P, Rey J, Pasquier O, Leclerc V, Baguet JC, Meyrier A, et al. Pharmacokinetics of quinupristin/dalfopristin in patients with severe chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacol* 2000; 39 (1): 77-84.
18. Mündlein E, von Baum H, Geiss HK, Springsklee M, Zeier M, Andrassy K. Life-threatening infection with multiresistant *Staphylococcus epidermidis* in a patient with end-stage renal disease: cure with chloramphenicol and quinupristin/dalfopristin (RP 59500). *Infection* 1997; 25: 252-254.
19. Chevalier P, Rey J, Boucher E. Open, comparative study of the pharmacokinetics and safety of a single dose of quinupristin/dalfopristin (Q/D, RP 59500, Synercid) in subjects with hepatic cirrhosis and healthy volunteers (abstract). 20th International Congress of Chemotherapy; 1997 Jun 29: Sydney: 41.
20. Bruno R, Vivier N, Baille P. A population pharmacokinetic analysis of dalfopristin/quinupristin (Q/D), a new injectable antibiotic. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 163.
21. Lefebvre P, Rey J, Harding N. Open, comparative study of the pharmacokinetics and safety of a single dose of quinupristin/dalfopristin (Q/D, RP

NUEVOS MEDICAMENTOS

59500, Synercid) in healthy elderly volunteers and healthy young volunteers (abstract). 20th International Congress of Chemotherapy; 1997 Jun 29: Sydney: 42-43.

22. Lefebvre P, Rey J, Morganroth J. Open, comparative study of the pharmacokinetics and safety of a single dose of quinupristin/dalfopristin (Q/D, RP 59500) in obese and in non-obese male subjects (abstract). 20th International Congress of Chemotherapy; 1997 Jun 29: Sydney: 42.

23. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. Provisional interpretive criteria for quinupristin/dalfopristin susceptibility tests. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39 (Suppl. A): 87-92.

24. Jones RN, Low DE, Pfaller MA. Epidemiologic trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant Gram-positive bacteria: the role of streptogramins and other newer compounds. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33: 101-112.

25. Jones RN, Ballow CH, Biedenbach DJ, Deinhart JA, Schentag JJ. Antimicrobial activity of quinupristin-dalfopristin (RP 59500, Synercid) tested against over 28000 recent clinical isolates from 200 medical centers in the United States and Canada. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31: 437-451.

26. Alcaide F, Carratala J, Linares J, Gudiol F, Martín R. In vitro activities of eight macrolides antibiotics and RP-59500 (quinupristin-dalfopristin) against viridans group streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2117-2120.

27. Soriano F, Fernández-Roblas R, Calvo R, García-Calvo G, Pardeiro M, Bryskier A. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative non spore

forming grampositive bacilli to HMR 3647 (RP 66647) and 14 others antimicrobials. *Antimicrob Agent Chemother*. 1998; 42: 1028-1033.

28. Appelbaum Pc, Spangler SK, Jacobs MR. Susceptibility of 539 Gram-positive and Gram-negative anaerobes to new agents, including RP59500, biapenem, trospsectomycin and piperacillin/tazobactam. *J Antimicrob Chemother*. 1993; 32: 223-231.

29. Izumikawa K, Hirakata Y, Yamaguchi T, Yoshida R, Tanaka H, Takemura H, et al. In vitro activities for quinupristin-dalfopristin and the streptogramin RPR 106972 against *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42: 698-699.

30. Dubois J, Joly JR. In vitro activity of RP 59500, a new synergic antibacterial agent, against *Legionella* Spp. *J Antimicrob Chemother*. 1992; 30: 77-81.

31. Verbist L, Verhaegen J. Comparative in vitro activity of RP 59500. *J Antimicrob Chemother*. 1992; 30: 39-44.

32. Fuchs P, Barry A, Brown S. Bactericidal activity of quinupristin/dalfopristin against selected isolates of *Staphylococcus aureus*: clindamycin susceptibility as a surrogate indicator. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44(10):2880-2882.

33. Vouillamoz J, et al. Synercid (SYN) alone or combined with cefepime (FEP) in the treatment (Rx) of experimental endocarditis (EE) due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) resistant to macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLS_B-resistant). (Abstract). 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Washington D.C. 1998. B-76: 67.

34. Fantin B, Leclercq R, Garry L, Carbon C. Influence of inducible cross-resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramin B-type antibiotics in *Enterococcus faecium* on activity of quinupristin/dalfopristin in vitro in rabbits with experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 931-935.

35. Chin NX, Neu HC. Post-antibiotic effect of the new streptogramin RP 59500. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 642-645.

36. Nougayrede A, Berthaud N, Bouanchaud DH. Post-antibiotic effects of RP 59500 with *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30 (Suppl. A): 101-106.

37. Pankuch GA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Postantibiotic effect and postantibiotic sub-MIC effect of quinupristin-dalfopristin against Gram-positive and -negative organism. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3028-3031.

38. Craig W. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12.

39. Rhone-Poulenec Rorer. Synercid (quinupristin/dalfopristin) integrated summary of efficacy. 1999.

40. Raad I, Bompert F, Hachem R. Prospective, randomized dose-ranging open phase II pilot study of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin in the treatment of catheter-related staphylococcal bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 199-202.

41. Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, Blumbeg EA, Bompert F, Talbot GH. The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by van-

NUEVOS MEDICAMENTOS

comycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 251-261.

42. Linden PK, Moellering RC. Synercid Emergency-Use Study Group. Efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin (RP59500, Synercid) for the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREF) infections in an ongoing emergency use pro-

gram. 8th International Congress on Infectious Diseases 1998 May 15: Boston (MA): 200.

43. Nichols RL, Graham DR, Barriere SL, Rodgers A, Wilson SE, Zervos M, et al. Treatment of hospitalised patients with complicated Gram-positive skin and skin structure infections: two randomised, multicentre studies of quinupristin/dalfopristin

versus cefazolin, oxacillin or vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 263-273.

44. Fagon J, Patrick H, Haas DW, Torres A, Gibert C, Cheadle WG, et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia: prospective, randomised comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 753-762.