

CENTRO DE

INFORMACION DE

DROGAS Y DE

Boletín

INTOXICACIONES



Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña * Facultad de Ciencias de la Salud * Escuela de Farmacia * Sto. Dgo., R. D.

JULIO-SEPTIEMBRE 1992
VOLUMEN 14 No 3

Dra. Rosa Ricourt Regús
Coordinadora-Directora CIDI.

CIPROFLOXACINA
ANTIBIOTICO DE AMPLIO ESPECTRO CON TERAPIA
SECUENCIAL: ORAL/INTRAVENOSA

Lic. Elida Zerpa González

(Continuación del Número Anterior)

Insuficiencia Renal

El ciprofloxacino no solo se elimina a través del riñón sino que también lo hace, y en una parte considerable, a través del intestino, de ahí que únicamente cuando el grado de insuficiencia renal es grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min.) se prolongue, incluso hasta 12 horas, la vida media de eliminación sérica.

Cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 20 ml/min. se recomienda entonces administrar la mitad de la dosis que correspondiera normalmente o duplicar el intervalo entre dos dosis aisladas.

En pacientes dializados se recomiendan las pautas de dosificación válidas para los casos de función renal disminuida, administrándose la dosis en los días de diálisis al finalizar la diálisis.

Insuficiencia Hepática

En caso de insuficiencia hepática se prolonga la vida media de ciprofloxacino en un 15-20 o/o, como máximo, cifra que corresponde más o menos a la fase de metabolización de la sustancia.

Estudios llevados a cabo al respecto han demostrado que en caso de cirrosis hepática no se precisa ajuste alguno de la dosis ya que la prolongación de la vida media carece prácticamente de importancia.

Insuficiencias Renal y Hepática
Concomitantes

En caso de insuficiencia funcional de ambos órganos se precisa adaptar la dosis de ciprofloxacino al grado de dicha insuficiencia.

Hemodiálisis

La hemodiálisis reduce la concentración sérica en un 20-30 o/o aproximadamente. Durante la diálisis, la vida media de ciprofloxacino disminuye en un 50 o/o aproximadamente, en comparación con la vida media de los períodos interdiálisis.

Dado que durante una diálisis de 4-6 horas la cantidad de dosis dializada es escasa (2 o/o aproximadamente), no es preciso administrar dosis alguna suplementaria al concluir una diálisis.

En pacientes dializados se recomiendan las pautas de dosificación válidas para los casos de función renal disminuida, administrándose la dosis en los días de diálisis al finalizar la diálisis.

EXPERIENCIAS CLINICAS

Resultados a Nivel Mundial de los Estudios
Clínicos

Hasta diciembre de 1986 se han tratado con ciprofloxacino en todo el mundo, dentro del marco que representan los estudios clínicos documentados, 8.861 pacientes, de los que casi 3.000 lo han sido en Japón. Todos ellos son casos válidos por lo que a la valoración de la tolerancia del preparado se refiere.

Para la valoración de la eficacia se consideraron válidos los datos de un total de 3.822 pacientes, casos que tenían que ajustarse a los criterios de valoración de las

INDICE
CIPROFLOXACINA
NOTAS DE INTERES

PAG.
1-2-3-4
4

normas de la FDA (Food and Drug Administration). Como en Japón se utilizan otros criterios tanto para el diagnóstico como para la valoración de los resultados clínicos y bacteriológicos, de ahí que en la valoración antes citada no se hayan tenido en cuenta los datos de los casos japoneses.

En los 3.822 pacientes se diagnosticaron un total de 3.905 episodios infecciosos (algunos pacientes tenían más de un foco de infección).

La edad promedio de los 3.822 pacientes (2.307 hombres y 1.515 mujeres) era de 52 años; el 40 o/o aproximadamente de ellos tenían más de 60 años (Tabla 10).

	Hasta 20	21-40	41-60	61-80	> 80
Edad (años)	(o/o) 6,2	28,5	25,7	31,9	7,7
Enfermedades concomitantes	si		no		
	(o/o) 69,4		30,6		
Ttos. antibióticos previos sin éxito	si		no		
	(o/o) 30,1		69,9		

Tabla 10: Distribución de la frecuencia de la edad, enfermedades concomitantes, y tratamientos antibióticos previos (n=3.822 pacientes).

Aproximadamente dos tercios de los pacientes padecían de graves enfermedades concomitantes; más de la cuarta parte de los enfermos habían sido tratados previamente sin éxito con otros antibióticos antes de serlo con ciprofloxacino (Tabla 10).

La dosis diaria más frecuentemente administrada fue la de 500 mg, dos veces al día, seguida de la de 250 mg, dos veces al día (Tabla 11).

Dosis diaria (mg)	n	o/o
100	32	0,8
200	264	6,9
500	1.001	26,2
1000	1.483	38,8
1500	910	23,8
2000	83	2,2
> 2000	21	0,6
no se indica	28	0,7
	3.822	100

Tabla 11: Dosis diarias administradas (n=3.822 pacientes).

En casi tres cuartas partes de los casos el tratamiento se concluyó a los 10 días.

Los tratamientos de mayor duración se llevaron a cabo en caso de, por ejemplo, prostatitis, osteomielitis y mucoviscidosis (Tabla 12).

Duración del Tratamiento (días)	n	o/o
hasta 5	587	15,4
6-10	2.165	56,6
11-14	450	11,8
15-30	397	10,4
31-90	191	5,0
> 90	32	0,8
	3.822	100

Tabla 12: Duración del tratamiento (n=3.822 pacientes).

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

La administración simultánea de Ciprofloxacina y antiácidos que contengan hidróxidos de aluminio o magnesio reduce la absorción intestinal de Ciprofloxacina, de ahí que ésta debe suministrarse una o dos horas antes o como mínimo cuatro después de la toma del antiácido. Esta limitación no es válida para aquellos antiácidos que contengan hidróxido de aluminio o magnesio (por ejemplo, inhibidores de los receptores H_2).

La administración simultánea de Ciprofloxacina y teofilina puede dar lugar a una elevación indeseable de las concentraciones plasmáticas de esta última, de ahí que puedan presentarse efectos secundarios típicos de esta sustancia. Cuando sea necesaria la administración conjunta de ambas sustancias deberán monitorizarse las concentraciones séricas de teofilina y en caso necesario reducir su dosis.

En estudios de experimentación animal se ha observado que la combinación de dosis muy elevadas de quinolonas (inhibidores de la girasa) y algunos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, fenbufen, pero no ácido acetilsalicílico) pueden desencadenar espasmos o convulsiones.

En los pacientes tratados con Ciprofloxacina, o en relación con ella, no se han observado tales interacciones.

Al administrar simultáneamente Ciprofloxacina y ciclosporina se ha observado, en algún caso aislado, una elevación transitoria de las concentraciones séricas de creatinina. En tales pacientes es preciso controlar regularmente (dos veces a la semana) las cifras de creatinina sérica.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se han observado los siguientes efectos secundarios:

Efectos sobre el Tracto Gastrointestinal

Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsias, dolores abdominales, meteorismo, anorexia.

Ante una diarrea grave y persistente, durante o después del tratamiento, deberá consultarse al médico, pues tras todo ello puede ocultarse un proceso intestinal grave (colitis pseudomembranosa) que hay que tratar de inmediato. En tales casos se sus-

pendará el tratamiento con Ciprofloxacina instaurándose la terapéutica adecuada (por ejemplo, 250 mg de vancomicina oral, cuatro veces al día). La administración de preparados inhibidores del peristaltismo está contraindicada.

Efectos sobre el Sistema Nervioso

Mareo, cefalalgia, cansancio, insomnio, irritabilidad, temblores; muy raros; alteraciones de la sensibilidad periférica, sudores, inseguridad en la marcha, convulsiones, ansiedad, pesadillas, turbación mental, depresiones, alucinaciones, alteraciones del gusto y del olfato, trastornos de la visión (diplopia, visión de colores). Estas reacciones pueden presentarse a veces incluso tras la primera administración. En estos casos se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con Ciprofloxacina y se pondrá todo ello en conocimiento de médico.

Reacciones de Hipersensibilidad

Reacciones cutáneas como por ejemplo erupciones.

Muy raras:

-prurito, fiebre medicamentosa.

-reacciones anafilácticas y/o anafilactoides (por ejemplo, edemas facial, vascular y laríngeo), incluso tras la primera dosis. En estos casos se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con Ciprofloxacina instaurándose el correspondiente tratamiento médico (por ejemplo, antishock).

-petequias, formación de vesículas cutáneas con sangre en su interior (flictena hemorrágica), formación de pápulas con costra como expresión de la participación vascular (vasculitis, síndrome de Stevens-Johnson), nefritis intersticial, hepatitis, necrosis de la célula hepática que puede llegar a una grave insuficiencia hepática.

Efectos sobre el Corazón y Aparato Circulatorio

Muy raros: taquicardia, sofocos, migraña, lipotimias.

Otros

Muy raros: molestias articulares, sensación de debilidad, mialgias, tendosinivitis, ligera fotosensibilidad, insuficiencia renal e incluso fracaso renal transitorios, tinnitus, sordera, especialmente para los tonos altos.

Reacciones locales tras la Aplicación Intravenosa

Muy raras: flebitis.

Influencia sobre los Parámetros del Laboratorio y Sedimento Urinario

Especialmente en pacientes con patología hepática previa pueden observarse elevaciones transitorias de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina pudiendo llegar a una ictericia colestática; aumento transitorio de la úrea, creatinina y bilirrubina séricas; hiperglucemia; en casos aislados: cristaluria y Hematuria.

ADVERTENCIA PARA LOS CONDUCTORES

Este medicamento puede alterar de tal manera la capacidad de reacción de las personas, incluso utilizándolo correctamente, que puede modificar el modo de conducir o el manejo de maquinarias peligrosas, especialmente si a ello se añade el consumo de alcohol.

CONTRAINDICACIONES

Ciprofloxacina no debe utilizarse en caso de hipersensibilidad a Ciprofloxacino u otras quinolonas.

Dado que no es posible excluir con seguridad absoluta la producción de lesiones en los cartílagos articulares del tipo de las observadas en los animales de experimentación, no debe prescribirse Ciprofloxacina a niños o adolescentes en periodo de crecimiento, así como tampoco a embarazadas y a mujeres amamantando. En las experiencias llevadas a cabo con animales no se ha observado indicio alguno que pudiera hacer pensar en la existencia de efectos teratógenos (malformaciones).

PRECAUCIONES:

Ciprofloxacina debe emplearse con precaución en pacientes de edad avanzada. En epilépticos y pacientes con lesiones previas del sistema nervioso central (por ejemplo, bajo dintel convulsivo, presencia de ataques convulsivos en la anamnesis, irrigación cerebral deficiente, alteraciones en la estructura cerebral o apoplejía) sólo se utilizará Ciprofloxacina sopesando el riesgo/beneficio de dicha utilización ya que estos pacientes están especialmente predispuestos a posibles efectos secundarios por parte del sistema nervioso central.

BACTERIOLOGIA

Ciprofloxacina ejerce un rápido efecto bactericida, pudiendo considerarse como sensibles los siguientes microorganismos:

Escherichia coli, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, *Edwardsiella*, *Proteus* (indolpositivos e indolnegativos), *Providencia*, *Morganella*, *Yersinia*; *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Legionella*, *Neisseria*, *Moraxella*, *Branhamella*, *Acinetobacter*, *Brucella*; *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus*, *Listeria*, *Corynebacterium*, *Chlamydia*.

La sensibilidad es variable frente a los siguientes gérmenes: *Gardnerella*, *Flavobacterium Alcaligenes*, *Streptococcus faecalis viridans*, *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium fortuitum*.

La mayor parte de las veces son resistentes: *Streptococcus faecium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Norcadia asteroides*.

Algunos anaerobios son ligeramente sensibles (por ejemplo, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) y la mayoría resistentes (*Bacteroides*).

Mecanismo de Acción

Para que un cromosoma bacteriano de más de 1000 μm de longitud "quepa" dentro de una célula bacteriana de un diámetro de sólo 1-2 μm , tiene que "superenrollarse" al máximo.

Durante las fases de metabolismo activo de una bacteria, tienen lugar en el cromosoma procesos de enrollamiento y desenrollamiento del mismo. En estos procesos participa de forma decisiva una enzima, la ADN-girasa. La ciprofloxacina inhibe de tal manera la función de esta ADN-girasa que hace que el metabolismo de la bacteria se trastorne total y absolutamente al no poder leerse ya en el cromosoma bacteriano informaciones genéticas de vital importancia.

Ciprofloxacina ejerce un efecto bactericida también en la fase de reposo bacteriano o cuando se encuentra bloqueada la síntesis proteica de la bacteria.

Diferente a como ocurre con la mayor parte de los otros inhibidores de la girasa, ciprofloxacina posee dos mecanismos de acción: uno que necesita como premisa

la existencia de una síntesis proteica, y otro independiente totalmente de la síntesis proteica de las bacterias.

La acción inhibitoria de ciprofloxacino se limita a las ADN-girasas bacterianas, pues los correspondientes sistemas enzimáticos humanos están estructurados de otra manera.

Espectro de Acción

Ciprofloxacina posee una actividad in vitro extraordinariamente elevada frente a casi todos los gérmenes gramnegativos, incluido *Pseudomonas aeruginosa*, y especialmente frente al grupo de las enterobacterias. Su actividad abarca también microorganismos grampositivos como por ejemplo estafilococos y estreptococos, incluido *Enterococcus faecalis*.

Según los estudios realizados in vitro y los hallazgos bacteriológicos observados en los estudios clínicos, también entran dentro del espectro de acción de ciprofloxacino algunos anaerobios como por ejemplo *Peptococcus* y *Veillonella*; no obstante, cuando se sospecha la existencia de anaerobios será conveniente combinar ciprofloxacino con, por ejemplo, metronidazol, *Ureaplasma*, *Mycoplasma* y *Mycobacterium* hay que catalogarlos en la mayoría de las veces moderadamente sensibles.

La tabla 1 ofrece una amplia panorámica sobre la actividad antibacteriana de ciprofloxacino en más de 60.000 cepas.

Se trata exclusivamente de datos publicados a nivel mundial entre 1983 y 1988.

Cuando existían varias publicaciones sobre un microorganismo se calculó una media de las distintas CIMs considerando la magnitud del colectivo de agentes. El número de cifras de las cantidades resulta de calcular el valor medio. Se prescindió de un redondeo, por arriba o por abajo, del valor medio de las series de dilución así calculadas.

Desarrollo de Resistencia

La resistencia a ciprofloxacino únicamente puede desarrollarse por mutación del ADN bacteriano, de ahí que su desarrollo sea lento y por pases sucesivos (tipo "múltiple-step"). Dada la elevada sensibilidad primaria de la mayoría de los gérmenes a ciprofloxacino, hay que contar con que el peligro de selección de mutantes resistentes sea relativamente escaso.

En el caso de ciprofloxacino no ha podido demostrarse aún el desarrollo de una resistencia plasmídica como ocurre, por ejemplo, en betalactámicos, aminoglucósidos o tetraciclinas.

Desde un punto de vista clínico es sumamente interesante el hecho de que también las bacterias portadoras de plásmidos sean absolutamente sensibles a ciprofloxacino. Es por tanto imaginable que, debido a la eliminación de estas bacterias portadoras de plásmidos, el nivel de resistencias en conjunto pudiera disminuir, es decir, también frente a otros antibióticos.

CONTINUARA EN EL PROXIMO
BOLETIN, VOL. 14 No.4.

NOTAS DE INTERES

Símbolos y Signos en la Historia de la Farmacia

El culto a la serpiente y su empleo como símbolo aparece por primera vez en la mitología Asirio-Babilónica.

Al Dios médico Ninazu y a su hijo se les representa con un bastón en el que se enrollaban dos serpientes. (pág. 24 Folch Jou, Historia de la Farmacia).

El culto a Esculapio comenzó III siglos antes de J. C., debido a la peste que azotó a Roma. Su hija Hygea fué invocada como Diosa de la Salud: bella mujer con una copa en la mano, en la que se enrolla una serpiente (pag. 60 Folch Jou, Historia de la Farmacia).

Hoy día se tiene como emblema de la Farmacia la copa con la serpiente enrollada.

IX JORNADAS FARMACEUTICAS

Escuela de Farmacia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña.

Será celebradas del 12 al 14 de Noviembre del 1993.

Sede: Auditorium Horacio Alvarez S. Campus II. UNPHU.

Inscripciones:

Escuela de Farmacia
Edif. 8, Campus I, UNPHU

Importancia del Rol del Farmacéutico, Ante los Otros Miembros del Area de la Salud

El farmacéutico está preparado para regentar una farmacia de comunidad.

Está en condiciones de ejercer como farmacéutico hospitalario.

Puede dedicarse a la docencia, si tiene vocación de enseñanza, y deseos de superación profesional, estando al día con los avances de las ciencias.

Está preparado para dirigir una Industria Farmacéutica, o para dirigir la Producción de la misma o el Depto. de Control de Calidad. Así mismo puede ser el responsable del despacho y almacenamiento de los medicamentos.

Si se dedica a la especialidad como Farmacéutico Clínico, hará un gran papel junto al médico en los hospitales y clínicas ya que llevará el control de los medicamentos, su dosificación, tomando en consideración, las reacciones adversas entre medicamentos, reacciones secundarias de los mismos y dosificación a los pacientes, así como la distribución de los mismos, a las distintas salas que hará una enfermera.

Hará un gran papel en el Organismo o Ministerio regulador del control de instalación de farmacias, control de registro de medicamentos, análisis de las muestras de Especialidades Farmacéuticas o patentes con los fines de ver si reúnen las especificaciones de las fórmulas y la calidad de los constituyentes de las mismas.

Podrá ser visitador a Médico, con toda la capacidad adquirida durante la carrera universitaria realizada. (En Costa Rica es necesario ser farmacéutico, para ejercer como Visitador a Médico).

Será siempre un orientador, con respecto al uso de los medicamentos en su farmacia, en las botica populares, las farmacias hospitalarias, y como farmacéutico clínico realizando su labor en un hospital o clínica privada.

El farmacéutico de hoy está consciente de su responsabilidad en salvaguardar la salud de la comunidad y junto al médico colaborar en la prevención, alivio y curación de las enfermedades, ya que es un miembro importante del equipo "Salud" para lograr la protección de todos.