

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.

ABRIL-JUNIO, 1992
VOLUMEN 14 No. 2

CIPROFLOXACINA
ANTIBIOTICO DE AMPLIO ESPECTRO CON TERAPIA
SECUENCIAL: ORAL/INTRAVENOSA
Conferencia presentada por la Lic. Elida Zerpa Gonzalez (Venezuela)
en las VIII Jornadas Farmacéuticas de la Escuela de Farmacia de la
UNPHU. (Octubre 1991).

Dra. Rosa Ricourt Régús
Coordinadora-Directora CIDI.

FARMACOCINETICA

Modo de Empleo

Ciprofloxacino se puede utilizar por vía intravenosa. Debidos a su elevada actividad antibacteriana y a sus buenas características farmacocinéticas, ciprofloxacino también puede emplearse por vía oral en aquellas infecciones que hasta ahora sólo se podían o tenían que tratar intravenosamente como por ejemplo, penicilinas, cefalosporinas o aminoglucósidos.

En infecciones agudas graves que puedan poner en peligro la vida del paciente o éste no esté en situación de poder ingerir comprimidos, es recomendable comenzar el tratamiento con la forma intravenosa de ciprofloxacino.

Al concluir este tratamiento inicial intravenoso (infusión de corta duración, 30 minutos aproximadamente) se puede continuar el mismo por vía oral con ciprofloxacino comprimidos, lo que supone un alivio y una comodidad para el paciente.

Absorción y Biodisponibilidad

Tras la administración oral ciprofloxacino se absorbe fundamentalmente en el

intestino delgado. Un estudio llevado a cabo en probados voluntarios sanos con ciprofloxacino marcada con carbono 14 logró demostrar la cantidad de sustancia absorbida. Midiendo la actividad C14 tras la administración oral e intravenosa de 250 y 100 mg, respectivamente, de ciprofloxacino se compararon entre sí:

- las áreas bajo las curvas concentración tiempo en plasma.
- la fracción de la dosis eliminada con la orina, y
- la fracción de la dosis eliminada con las heces.

Las cuotas de absorción arrojadas por los tres procedimientos coincidían entre el 71 y el 74o/o. Si se considera el efecto de "primer paso" que tiene lugar tras la administración oral y que suele ser del 5o/o aproximadamente, entonces, se obtendrá una fracción absorbida de la dosis de ciprofloxacino del 75-80o/o. La biodisponibilidad absoluta se determinó en diferentes estudios comparando directamente las formas oral e intravenosa de ciprofloxacino. Los valores de la biodisponibilidad sistémica del principio activo encontrados oscilaron entre 70 y 80o/o (6, 30, 73).

Concentración Sérica tras la Administración de Dosis Orales Repetidas

En la tabla 5 y en la figura 17 se representan las concentraciones de ciprofloxacino encontradas durante un tratamiento oral continuado.

A cada uno de los probados se le administró dos veces al día, en cada caso durante una semana, primero un comprimido de 250 mg, a continuación uno de 500 mg, por último uno de 750 mg de ciprofloxacino. Entre cada tratamiento semanal se intercaló una semana de descanso.

En todos los grupos de tratamiento se observó que las concentraciones séricas máximas alcanzaban a las 4-6 dosis aisladas un "Steady-state", lo que parece venir a indicar que también en los tratamientos con las dosis máxima (750 mg de ciprofloxacino dos veces al día) no se produce una acumulación sérica. Las máximas concentraciones séricas son, aproximadamente, proporcionales a las administradas y vienen a medirse a los 60-90 minutos de la administración de ciprofloxacino.

INDICE	
CIPROFLOXACINA	PAG. 1-2-3
NOTAS DE INTERES	4

En la tabla 6 y la figura 18 se representan las concentraciones séricas de ciprofloxacino encontradas durante un tratamiento intravenoso continuado.

A cada uno de los probandos se le aplicó dos veces al día, en cada caso durante una semana, primero una infusión de corta duración (30 minutos) de 100 mg y, tras una semana de descanso, otra de 200 mg de ciprofloxacino. Las máximas concentraciones séricas se midieron, en cada caso, al final de la infusión de media hora.

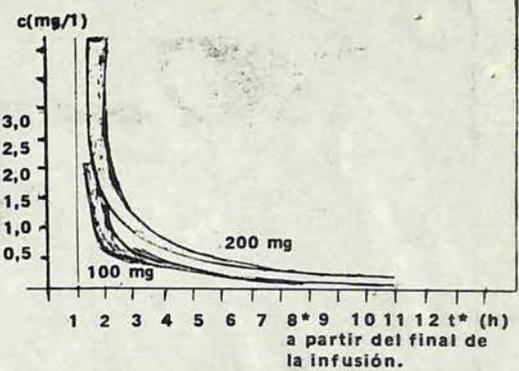


Fig. 18 Curvas del curso de las concentraciones séricas (aplicación parenteral).

Dosis	Concentración Sérica (mg/l)								
	Tiempo Después de la Administración Oral (horas)								
	0,5	1	1,5	2	3	4	6	8	12
250 mg	0,9	1,3	1,1	0,9	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2
500 mg	1,7	2,5	2,5	2,0	1,4	1,3	0,9	0,6	0,4
750 mg	2,9	3,5	3,7	2,9	2,1	1,7	1,1	0,8	0,5

Tabla 5: Concentraciones séricas de ciprofloxacino después de su administración por espacio de cuatro días (34)

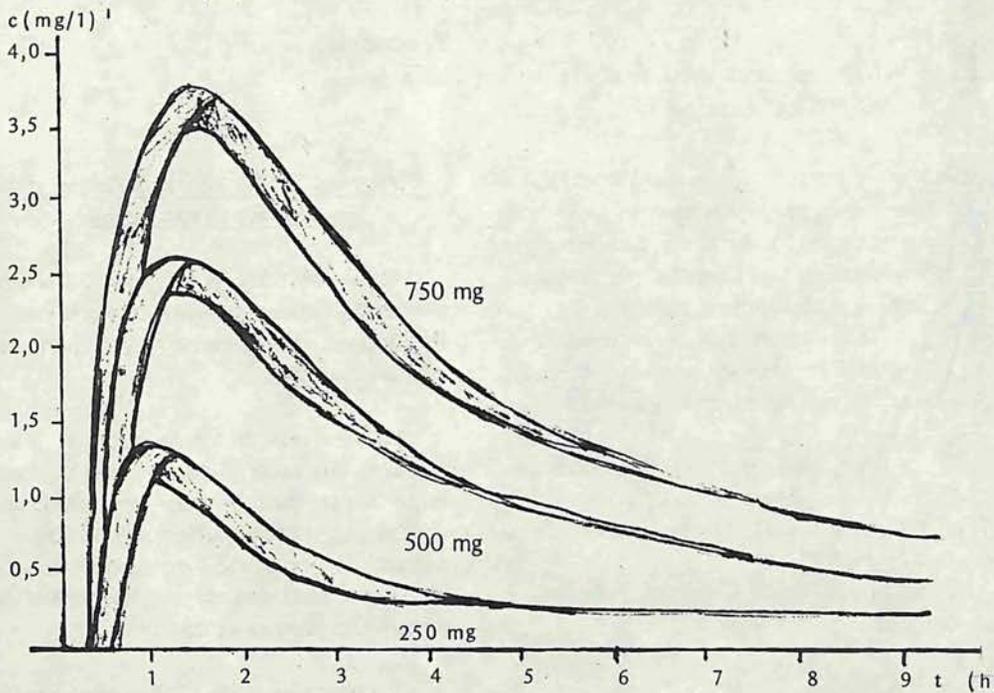


Fig. 17: Curvas del curso de las concentraciones séricas (administración oral).

Dosis	Concentración Sérica (mg/l)									
	Tiempo a Partir del Final de la Infusión (horas)									
	5'	10'	15'	30'	45'	1	2	4	8	12
100 mg	1,5	1,2	1,1	0,8	0,7	0,6	0,4	0,3	0,1	0,1
200 mg	3,1	2,4	2,1	1,7	1,3	1,2	0,9	0,6	0,3	0,1

Tabla 6: Concentraciones séricas de ciprofloxacino al 4to. día de la aplicación diaria de una infusión de corta duración (30 minutos) (33).

Volumen de Distribución

El volumen de distribución de ciprofloxacino es, "Steady-state", de 2-3 l/kg. Este inusual elevado valor, más de diez veces superior al de los antibióticos betalactámicos y aminoglucósidos, hace que se alcancen en los líquidos y tejidos corporales concentraciones que superaban varias veces las concentraciones halladas en el suero.

Concentraciones en los Tejidos y Líquidos Corporales / Ligazón a las Proteínas

Teniendo en cuenta las constantes farmacocinéticas de ciprofloxacino hay que suponer que la sustancia tiene una buena "difusibilidad tisular". El volumen de distribución da sólo, sin embargo, un primer dato acerca de las concentraciones tisulares que del preparado pueden esperarse.

El grado de ligazón a las proteínas y el de ionización son de una importancia decisiva para la difusión de una sustancia del espacio intravascular al extravascular. Se puede partir de la base de que únicamente puede pasar al espacio extravascular aquella fracción de sustancia que no esté ni ionizada ni ligada a las proteínas séricas. Como la ligazón de ciprofloxacino a las proteínas es escasa (20-30 o/o aproximadamente), y la mayor parte de la sustancia existente en el plasma sanguíneo se encuentra en forma no ionizada, casi toda la cantidad de dosis aplicada puede pasar libremente al espacio extravascular.

Por otra parte, algunas estructuras subcelulares y determinados factores fisiológicos (por ejemplo el pH de los líquidos y tejidos celulares) pueden dar lugar a que se produzca un relativo enriquecimiento intracelular de ciprofloxacino. De este modo se puede encontrar concentraciones en determinados líquidos y tejidos que sobrepasen netamente a las correspondientes concentraciones séricas.

Las tablas 7 y 8 en las figuras 19 y 20 informan acerca de las concentraciones de ciprofloxacino en líquidos y tejidos corporales (en la mayor parte de los casos se trata de concentraciones máximas), y también en suero.

Eliminación y Metabolismo

Ciprofloxacino se elimina fundamentalmente de forma inalterada, haciéndolo en su mayor parte por el riñón.

Los resultados acerca de la eliminación y metabolismo que a continuación se describen proceden de estudios llevados a cabo con ciprofloxacino marcado con carbono 14.

-En los cinco días siguientes a la administración oral de 250 mg de ciprofloxacino marcado se recogió de nuevo el 94 o/o de la dosis administrada: 55 o/o en la orina y 39 o/o restante en las heces.

-En los cinco días siguientes a la aplicación intravenosa de 100 mg de ciprofloxacino marcado, se recuperó de nuevo el 89 o/o de la dosis aplicada: 75 o/o en la orina y el 14 o/o restante en las heces.

La separación de esta fracción en ciprofloxacino inalterado y metabolitos se llevó a cabo mediante un método de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) extremadamente sensible. Las muestras de orina y heces analizadas contenían un total de metabolitos del 19 o/o en el caso de administración oral y del 12 o/o tras la aplicación intravenosa. En la tabla 9 se indican las distintas cantidades de metabolitos recuperadas.

Tres de los cuatro metabolitos del ciprofloxacino (Fig. 21) muestran una actividad antibacteriana comparable o inferior a la del ácido nalidíxico. El metabolito encontrado en menor cantidad (formylciprofloxacino) es al mismo tiempo el más activo, y su eficacia es similar a la de norfloxacino.

Ciprofloxacino se elimina rápidamente con la orina: a las 24 horas siguientes a la toma se ha eliminado a través del riñón más del 97 o/o de la actividad C14.

Ciprofloxacino se elimina tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. El aclaramiento renal oscila entre 3 y 5 el total entre 8 y 10 ml/min/kg.

Sustancia	Eliminación (en o/o de la dosis de ciprofloxacino)			
	Administración Oral		Aplicación Intravenosa	
	Orina	Haces	Orina	Haces
Ciprofloxacino	44,7	25,0	61,5	15,2
Desethylciprofloxacino	1,4	0,5	1,3	0,5
Sulfociprofloxacino	3,7	5,9	2,6	1,3
Oxociprofloxacino	6,2	1,1	5,6	0,8
Suma	56,0	32,5	71,0	17,8

Un cuarto metabolito (formylciprofloxacino) se encontró en algunas muestras en cantidades inferiores a 0,1 o/o.

Tabla 9: Eliminación de ciprofloxacino y sus metabolitos (HPLC).

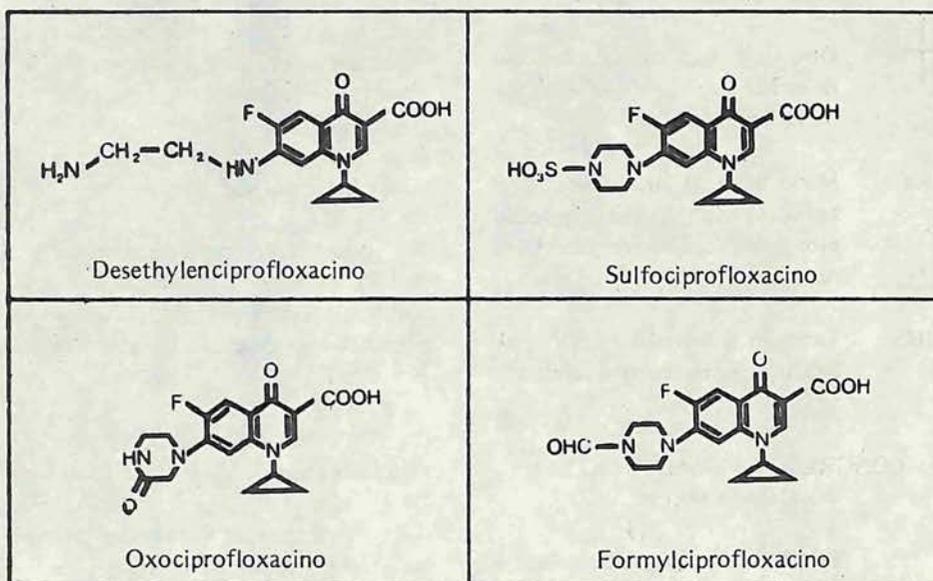


Fig. 21: Metabolitos de ciprofloxacino (HPLC).

Aunque la eliminación de ciprofloxacino es escasa (1 o/o aproximadamente), sin embargo en bilis se alcanzan concentraciones eficaces. La mayor cantidad de ciprofloxacino eliminada extrarrenalmente se hace por transporte activo a través de la pared intestinal. Tras la aplicación intravenosa de ciprofloxacino marcado con carbono 14, el porcentaje de la dosis que se eliminó a través de la pared intestinal fue del 15 o/o aproximadamente.

Vida Media de Eliminación Sérica

La vida media sérica de ciprofloxacino es de 3-5 horas. Estos valores se alcanzan independientemente de la dosis, forma de administración y duración del tratamiento.

CONTINUARA EN EL PROXIMO

BOLETIN VOL. 14 No. 3

JULIO-SEPTIEMBRE 1992

NOTAS DE INTERES

Caduceo: Símbolo que representa una profesión.

Diferentes símbolos usados en la prescripción del médico.

Rx Quiere decir Recipere; es el símbolo con que se inicia toda receta médica. Quiere decir tome o tómese, lo acentado lo recibido.

Zx En Francia por regla natural los médicos inician la receta con una zeta cruzada, ya que ellos hacían una invocación a jupiter, la Z viene de Zeus, Dios Jupiter.

⊕ Otros iniciaban con una cruz pero eso se abolió ya que significaba varias cosas.

Re Mario Brun un farmacéutico, catedrático de Uruguay propuso este símbolo, fué aceptado pero no usado.

JHS También se iniciaba así, su significado es Jesús hombre salvador.

CONGRESO FARMACEUTICO EN GUATEMALA

El XX Congreso Centroamericano y del Caribe de Ciencias Farmacéuticas tendrá efecto en Guatemala Centro America del 29 de noviembre al 3 de diciembre de 1992.

Organizado por el Colegio de Farmacéuticos y Químicos de Guatemala.

Tel.: 502 (2) 693675-6

Fax.: 502 (2) 358803,

Hotel Sede El Dorado.

CONFERENCIA INTERNACIONAL SOBRE NUTRICION

Organizada por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Del 5 al 11 de diciembre de 1992.
En ROMA-ITALIA.

El Taller Internacional sobre "Sociedad y Medicamentos-Información sobre Medicamentos Esenciales", determinó que:

-Los gobiernos apliquen políticas farmacéuticas nacionales y fomenten el concepto de medicamentos esenciales.

-El personal de salud promueva el uso racional de los medicamentos y respete las necesidades y los derechos de los pacientes.

-Las universidades, los grupos profesionales y las ONG establezcan redes para facilitar la información farmacéutica, la comunicación y la educación, y fomenten investigaciones multidisciplinarias sobre aspectos de los medicamentos.

-Los medios informativos asuman una función más activa y responsable.

-La industria reconozca su responsabilidad social no sólo en cuanto a la inocuidad y eficacia de sus productos sino también respecto a su costo y a su efecto en la sociedad.

-La OMS desarrolle una política mundial de información sobre los medicamentos.

-Los organismos internacionales apoyen a las organizaciones gubernamentales y no gubernamentales para que tengan prioridad los programas de información sobre los medicamentos, incluido su componente de investigación.

REFERENCIA:

Boletín de Medicamentos Esenciales No. 13, 1992. O.M.S.

II Taller Centroamericano y del Caribe sobre Química Analítica Ambiental y Sanitaria.

Guatemala: 28 de junio a 2 de julio 1992
Apartado Postal: No. 418-01901

Guatemala. Guatemala, Centro America.
Fax.: (502-2) 380212, 767221.

RESTRICCION DEL L-TRIPTOFANO

Hemos visto en Información Farmacológica de abril/92, que en Alemania se ha restringido el uso del aminoácido L-triptófano, por las consecuencias de su uso: el Síndrome de eosinofilia-mialgia. La Oficina Federal tomó esa medida suspendiendo el registro de ese compuesto para uso oral, exceptuando los suplementos de aminoácidos para pacientes con graves deficiencias de digestión o de absorción.

"La Oficina Federal solicita a los médicos que vigilen a todos los pacientes tratados con triptófano parenteral para determinar si tienen algún síntoma del Síndrome de eosinofilia-mialgia. (Pharm News) No. 5, mayo/1991."

El Ministerio francés por decreto del 3 de abril 1991, restringe también la venta del L-triptófano, estando sujeto a un reglamento específico. (Pharm News) No. 5, mayo 91.

El Colegio de Químico-Farmacéuticos de Chile, invita al Congreso Internacional Farmacéutico que tendrá lugar en Santiago del 16 al 21 de agosto de 1992.

Sede: Centro de Extensión Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dirección Merced 50-Casilla 1136 Santiago. Chile.

Fax: (562) 395932.

PUEDEN ESCRIBIR A:

Boletín CIDI
Universidad Nacional
Pedro Henríquez Ureña,
Apartado Postal 1423
Santo Domingo, República Dominicana.