

# BIOLOGÍA MATEMÁTICA

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE CIPROFLOXACINO

Karina Juárez Navarro

Uno de los antibióticos más ampliamente utilizados es el ciprofloxacino, siendo un antibacteriano de amplio espectro perteneciente a la clase de las fluoroquinolonas.

El ciprofloxacino es uno de los compuestos más liposolubles dentro de las fluoroquinolonas, la hidrofilia de este antibiótico juega un papel importante en su mecanismo de acción permitiéndole atravesar la membrana de las bacterias.

Este antibiótico es eficaz contra aerobios Gram-positivos y Gram-negativos, por lo que es usado para tratar infecciones en las vías urinarias y respiratorias, así como para la diarrea infecciosa, la fiebre tifoidea y la gonorrea no complicada, entre otras.

En general, las fluoroquinolonas actúan inhibiendo dos enzimas implicadas en la síntesis del ADN bacteriano, ambas son ADN topoisomerasas de las que carecen las células humanas y que son esenciales para la replicación del ADN bacteriano, lo que permite que estos agentes sean tanto específicos como bactericidas. Las ADN topoisomerasas son responsables de separar las hebras de ADN bacteriano dúplex, insertar otra hebra de ADN a través de la ruptura y luego volver a sellar las hebras separadas originalmente.

Específicamente, el ciprofloxacino inhibe la ADN girasa y la topoisomerasa IV. La ADN girasa introduce superenrollamientos negativos en la doble hélice del ADN bacteriano antes de la horquilla de replicación, lo que cataliza la separación de los cromosomas hijos. Esta actividad es esencial para el inicio de la replicación del ADN y permite la unión de proteínas de iniciación. La topoisomerasa IV es responsable de la decatenación, es decir, elimina la interconexión de los cromosomas hijos, lo que permite la segregación en dos células hijas al final de una ronda de replicación.

Este antibiótico interactúa con el complejo enzima-ADN, es decir ADN girasa unido al ADN bacteriano o topoisomerasa IV unido al ADN bacteriano, provocando cambios

conformacionales que resultan en la inhibición de la actividad enzimática. Así, el nuevo complejo fármaco-enzima-ADN bloquea la progresión de la horquilla de replicación, lo que inhibe la síntesis normal de ADN y provoca una muerte celular bacteriana rápida. La ADN girasa es el principal blanco en bacterias Gram-negativas, mientras que la topoisomerasa IV lo es para bacterias Gram-positivas.

El ciprofloxacino está disponible en diversas presentaciones orales de tabletas de 100, 250, 500 y 750 mg y formulaciones de liberación prolongada de tabletas de 500 y 1000 mg. La dosis oral habitual es de 250 a 500 mg cada 12 horas. Las formulaciones orales se recomiendan para infecciones leves a moderadas debidas a organismos susceptibles, incluidas infecciones del tracto urinario, sinusitis, bronquitis, infecciones de la piel, infecciones uretrales y cervicales. Las formulaciones intravenosas están disponibles para infecciones moderadas a graves, que incluyen neumonía, sinusitis, septicemia, infecciones intraabdominales y óseas y articulares, siendo las dosis habituales de 200 a 400 mg por vía intravenosa cada 8 horas. El tratamiento oral generalmente se continúa durante 7 a 10 días, pero se usan ciclos más cortos y largos. Los efectos secundarios comunes incluyen malestar gastrointestinal, dolores de cabeza, erupción cutánea y reacciones alérgicas.

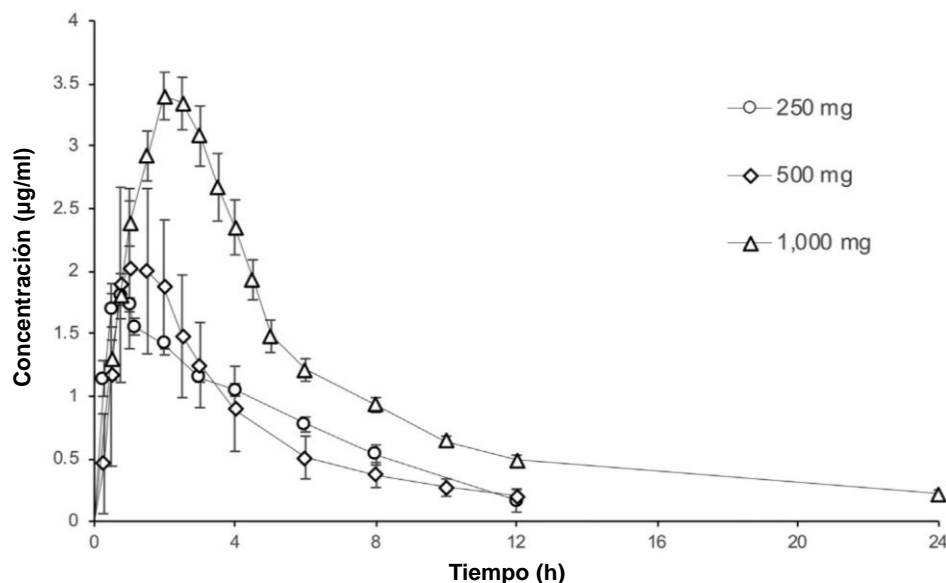
Con la finalidad de optimizar su tratamiento en pacientes al maximizar su eficacia y minimizar la toxicidad, durante las últimas décadas se han llevado a cabo diversos análisis para tratar de entender la farmacocinética y farmacodinamia del ciprofloxacino.

De acuerdo con los datos recopilados de varios estudios que analizan la farmacocinética y farmacodinamia en la administración oral, se sabe que la absorción de este antibiótico es rápida. El tiempo ( $t_{max}$ ) para alcanzar las concentraciones séricas máximas ( $C_{max}$ ) es de aproximadamente 1 a 2 horas. Además, a medida que se aumenta la dosis administrada de ciprofloxacino también se incrementa el  $t_{max}$ .

En general, se ha demostrado que la presencia de alimentos prolonga el  $t_{max}$  y posiblemente disminuye la  $C_{max}$ . Sin embargo, la ingestión simultánea de alimentos no debería causar un problema de absorción clínicamente significativo y, de hecho, es útil para minimizar el malestar gástrico por lo que se recomienda ingerir alimentos antes de su toma. De igual manera, se ha reportado que el aumento de las dosis orales de ciprofloxacino provoca un aumento proporcional en  $t_{max}$ .

En la Figura 1 se muestran las concentraciones plasmáticas de ciprofloxacino a través del tiempo después de su administración en forma de tabletas de liberación inmediata de 250

mg y 500 mg y la formulación de liberación prolongada de 1000 mg. Estos datos fueron obtenidos de un estudio en voluntarios mexicanos sanos.



**Figura 1.** Concentraciones plasmáticas de ciprofloxacino después de la administración oral de tabletas de liberación inmediata de 250 mg y 500 mg y formulación de liberación prolongada de 1,000 mg a voluntarios mexicanos sanos. Los datos se presentan como desviación estándar media.

El ciprofloxacino presenta una excelente absorción tisular, atravesando rápidamente en la linfa, sugiriendo una penetración significativa en sitios de tejido extravascular. El ciprofloxacino se concentra en algunos tejidos, como el tejido bronquial y prostático, en relación con la concentración sérica.

Este antibiótico tiene una gran absorción en tejidos y fluidos asociados con las vías respiratorias explicando su eficacia contra infecciones respiratorias como en infecciones neumocócicas y otras infecciones Gram-positivas. Además, se pueden alcanzar concentraciones terapéuticas de ciprofloxacino en el tejido hepático, tejido de la vesícula biliar, líquido pancreático y bilis después de dosis únicas o múltiples de ciprofloxacino. En el sistema reproductor femenino, incluidas las trompas de Falopio, el útero, los ovarios y el cuello uterino, las concentraciones de ciprofloxacino son de 1.3 a 3.7 veces mayores a las concentraciones séricas, confirmando su eficacia para el tratamiento de muchos procesos infecciosos ginecológicos.

Después de la administración oral, el ciprofloxacino se concentra en el tejido prostático y el líquido seminal hasta aproximadamente 2 y 10 veces la concentración sérica correspondiente, respectivamente. Por lo que resultará ser un fármaco extremadamente eficaz para el tratamiento de la prostatitis y las infecciones del tracto urinario.

La eliminación del ciprofloxacino se da mediante una combinación de degradación metabólica, excreción biliar y posible secreción transluminal a través de la mucosa entérica, y otras vías importantes como la filtración glomerular y la secreción tubular. Los mecanismos de aclaramiento renal representan aproximadamente dos tercios del aclaramiento sérico total de ciprofloxacino. El ciprofloxacino se puede metabolizar de cuatro formas: las formas principales son la oxo-ciprofloxacina y la sulfo-ciprofloxacina, y dos formas menores son la etilenciprofloxacina y la formil-ciprofloxacina, estos son excretados por la orina y las heces.

La mayoría de los investigadores han reportado que el tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ) de este antibiótico está en un rango de 3 a 4 horas. Sobre la base de esta vida media, se ha recomendado un intervalo de dosificación de 8 a 12 horas para la mayoría de las infecciones moderadas a graves, y un intervalo de 12 a 24 horas para infecciones leves o que no ponen en peligro la vida.

Conocer y comprender la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos es de gran relevancia para optimizar su uso en pacientes. El entendimiento de estas ramas permite establecer la relación dosis-exposición-respuesta muy importante para maximizar su eficacia sin que el fármaco llegue a ser tóxico. La farmacocinética y farmacodinamia han cambiado el proceso del desarrollo de fármacos al minimizar costos, maximizar la eficacia y la prevención de la resistencia, convirtiéndose en un elemento esencial para su estudio.

## BIBLIOGRAFIA

Blondeau JM. Fluoroquinolones: mechanism of action, classification, and development of resistance. *Surv Ophthalmol.* 2004 Mar;49 Suppl 2:S73-8. doi: 10.1016/j.survophthal.2004.01.005.

Drusano G, Labro MT, Cars O, Mendes P, Shah P, Sörgel F, Weber W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Clin Microbiol Infect.* 1998 Apr;4 Suppl 2:S27-S41.

Tolentino-Hernández SJ, Cruz-Antonio L, Pérez-Urizar J, Cabrera-Fuentes HA, Castañeda-Hernández G. Oral Ciprofloxacin Pharmacokinetics in Healthy Mexican Volunteers and Other Populations: Is There Interethnic Variability? Arch Med Res. 2020 Apr;51(3):268-277. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.02.008.

Vance-Bryan K, Guay DR, Rotschafer JC. Clinical pharmacokinetics of ciprofloxacin. Clin Pharmacokinet. 1990 Dec;19(6):434-61. doi: 10.2165/00003088-199019060-00003.

Washington CB, Hou SY, Campanella C, Hughes N, Brown S, Berner B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a novel extended-release ciprofloxacin in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2005 Nov;45(11):1236-44. doi: 10.1177/0091270005280542.