

CIPROFLOXACINA

Indicaciones

Indicaciones terapéuticas de la ciprofloxacina:

- 1) Tratamiento tópico de patologías oftálmicas como infecciones externas del ojo y de sus anexos, así como úlceras corneales.
- 2) Tratamiento local de la otitis externa en asociación con hidrocortisona (en ausencia de perforación timpánica).
- 3) Profilaxis del ántrax por inhalación.
- 4) Tratamiento en pacientes adultos de infecciones del tracto respiratorio, del aparato genital, de las vías biliares, de las vías urinarias, de la piel y tejidos blandos, del sistema osteoarticular o infecciones sistémicas causadas por microorganismos patógenos sensibles a la ciprofloxacina (la ciprofloxacina no debe utilizarse en infecciones autolimitadas, que se resuelven espontáneamente, ni en infecciones leves o moderadas, a menos que no existan otras opciones terapéuticas disponibles o estas no puedan utilizarse).
- 5) Profilaxis antimicrobiana en cirugía en pacientes adultos.
- 6) Descontaminación intestinal selectiva, así como profilaxis y tratamiento de infecciones en pacientes adultos inmunodeprimidos.
- 7) Tratamiento de exacerbaciones pulmonares agudas de fibrosis quística causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en niños y adolescentes de entre 5 y 17 años (AIFA).
- 8) Tratamiento de infecciones urinarias complicadas y pielonefritis en niños y adolescentes de entre 1 y 17 años (FDA).

Uso fuera de indicación (off-label)

- 1) Profilaxis de la meningitis meningocócica (Varon, 2009).

En octubre de 2018, el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió una recomendación, posteriormente confirmada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP) y reiterada por la Agencia Italiana del Medicamento (AIFA) en abril de 2019. En ella se aconseja no utilizar antibióticos fluoroquinolónicos y quinolónicos (vía oral, parenteral o inhalatoria) en infecciones leves o moderadamente graves que pueden resolverse espontáneamente (por ejemplo, infecciones de garganta, bronquitis aguda) o que pueden tratarse con antibióticos de otras clases terapéuticas (exacerbación aguda de bronquitis crónica y de enfermedad pulmonar obstructiva

crónica, rinosinusitis bacteriana aguda, otitis media aguda) (European Medicines Agency – EMA, 2018a; Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA, 2019). En particular, los fluoroquinolonas y quinolonas no deben utilizarse para la prevención de la diarrea del viajero ni para infecciones urinarias bajas recurrentes (infecciones limitadas a la vejiga) (European Medicines Agency – EMA, 2018a). Esto se debe a que los fluoroquinolonas y quinolonas pueden provocar efectos adversos “potencialmente de larga duración e incapacitantes” que afectan a músculos, huesos, tendones y al sistema nervioso (European Medicines Agency – EMA, 2018).

Posología

Monoterapia

Cistitis aguda no complicada

Oral.

Adultos: 250-500 mg/día, divididos en 2 administraciones durante 3 días.

Intravenosa.

Adultos: 200 mg/día, divididos en 2 administraciones.

Cistitis complicada

Terapia empírica.

Oral.

Adultos: 1000-1500 mg/día, repartidos en 2 administraciones durante 5 o más días, según las condiciones clínicas del paciente (ISF, 2009).

Intravenosa.

Adultos: 400 mg/día, repartidos en 2 administraciones.

Infecciones complicadas del tracto urinario

Oral.

Adultos: 500-1000 mg/día en 2 administraciones durante 1-2 semanas.

Niños (1-17 años): 10-20 mg/kg (evitar dosis únicas > 750 mg, incluso en pacientes que pesen más de 51 kg), 2 veces/día durante 10-21 días.

Intravenosa.

Niños (1-17 años): 6-10 mg/kg (evitar dosis únicas > 400 mg, incluso en pacientes que pesen más de 51 kg), 3 veces/día durante 10-21 días.

Pielonefritis aguda simple o complicada

Tratamiento empírico.

Oral.

Adultos: 1000-1500 mg/día, repartidos en 2 administraciones durante una semana; durante 3 semanas o más en caso de absceso, microorganismos multirresistentes o insuficiencia renal crónica.

Intravenosa.

Adultos: 800-1200 mg/día, repartidos en 2-3 administraciones durante 1 semana; durante 3 semanas o más en caso de absceso, microorganismos multirresistentes o insuficiencia renal crónica (ISF, 2009).

Enfermedad inflamatoria pélvica

Intravenosa.

Adultos: 400 mg/día en 2 administraciones, en combinación con otros agentes antimicrobianos (The Medical Letter, 1999).

Gonorrea aguda no complicada (uretritis y cervicitis)

Oral.

Adultos: dosis única de 250-500 mg.

Intravenosa.

Adultos: dosis única de 100 mg/día si es aguda; 200 mg/día divididos en 2 administraciones si es crónica.

Úlcera venérea

Oral.

Adultos: 1000 mg/día, repartidos en 2 administraciones durante 3 días (The Medical Letter, 1999).

Prostatitis

Oral.

Adultos: 1000 mg/día, repartidos en 2 administraciones durante un periodo de hasta 4 semanas.

Infecciones del tracto respiratorio

Oral.

Adultos: 500-1000 mg/día, repartidos en 2 administraciones durante 1-2 semanas.

Intravenosa.

Adultos: 400-800 mg/día, según la gravedad de la infección, divididos en 2 administraciones.

Infecciones de la piel y tejidos blandos

Oral.

Adultos: 1000 mg/día en 2 dosis durante 5-10 días.

Osteomielitis

Oral.

Adultos: 1000 mg/día en 2 dosis durante 4-6 semanas.

Enteritis bacteriana grave

Oral.

Adultos: 1000 mg/día en 2 administraciones durante 3-7 días.

Diarrea

Intravenosa.

Adultos: 400 mg/día en 2 administraciones.

Diarrea del viajero

Oral.

Profilaxis.

Adultos inmunocomprometidos: 500 mg/día durante el viaje y por 2-21 días después del regreso (The Medical Letter, 2002; 2008).

Tratamiento.

Adultos: 750 mg/día en dosis única o 1000 mg/día en 2 administraciones durante 3 días (ISF, 2000); 1000 mg/día en 2 administraciones durante 1-3 días (The Medical Letter, 2008).

Graves infecciones sistémicas causadas por bacterias Gram-negativas

Oral.

Adultos: 1000-1500 mg/día en 2 administraciones, con duración variable según la infección y las condiciones del paciente.

Exacerbación pulmonar aguda de fibrosis quística causada por *Pseudomonas aeruginosa*

Oral.

Niños y adolescentes (5-17 años): 40 mg/kg/día en 2 administraciones (dosis máxima: 1500 mg/día) durante 10-14 días.

Intravenosa.

Niños y adolescentes (5-17 años): 30 mg/kg/día en 3 administraciones (dosis máxima: 1200 mg/día).

Infecciones particularmente graves y potencialmente mortales (osteomielitis, septicemia, neumonía por estreptococo, episodios recurrentes de infección en pacientes con fibrosis quística, infecciones graves de la piel y tejidos blandos o peritonitis)

Oral.

Adultos: 1500 mg/día en 2 administraciones.

Intravenosa.

Adultos: 1200 mg/día en 3 administraciones.

Fiebre tifoidea

Oral.

Adultos: 1000 mg/día en 2 dosis durante 10 días.

Ántrax inhalatorio

Oral.

Adultos: 1000 mg/día en 2 administraciones durante 60 días; 28 días si hay disponibilidad de la vacuna.

Niños: 20-30 mg/kg/día en 2 administraciones durante 60 días; 28 días si hay disponibilidad de la vacuna (The Medical Letter, 2001).

Intravenosa.

Adultos: 800 mg/día en 2 administraciones durante 60 días.

Niños: 20 mg/kg/día en 2 administraciones (máximo 800 mg/día) durante 60 días.

Profilaxis antimicrobiana en cirugía genitourinaria

Oral.

Adultos de alto riesgo: 500 mg.

Intravenosa.

Adultos de alto riesgo: 400 mg (The Medical Letter, 2001).

Profilaxis de meningitis

Oral.

Adultos: 500 mg en dosis única (Doctor, 2003).

Úlceras corneales

Tópica.

Adultos y niños (>1 año): 2 gotas de colirio (que contiene 3 mg/ml de ciprofloxacina) cada 15 minutos durante las primeras 6 horas, cada 30 minutos durante las siguientes 18 horas del primer día de tratamiento; cada hora durante el segundo día de tratamiento; cada 4 horas en los días siguientes.

Alternativamente, aplicar una dosis (aproximadamente 1,25 cm) de ungüento (que contiene 3 mg/g de ciprofloxacina) en el saco conjuntival, de 12 a 24 veces al día (es decir, cada 1-2 horas) durante los primeros 2 días de tratamiento, y 6 veces al día (cada 4 horas) durante los siguientes 12 días (incluso durante la noche).

Infecciones oculares

Tópica.

Adultos y niños (> 1 año): 1-2 gotas de colirio (que contiene 3 mg/ml de ciprofloxacina) 6 veces al día (cada 2 horas, solo durante el día) durante los primeros 2 días de tratamiento; 3 veces al día (cada 4 horas, solo durante el día) en los días siguientes hasta la resolución de la infección.

Alternativamente, aplicar una dosis (1,25 cm) de ungüento (que contiene 3 mg/g de ciprofloxacina) en el saco conjuntival 3 veces al día durante los primeros 2 días de tratamiento y 2 veces al día durante los siguientes 5 días.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos

La administración de ciprofloxacina en pacientes ancianos requiere una reducción de la dosis adaptada a la gravedad de la infección a tratar y a la función renal del paciente, evaluable mediante la depuración de creatinina.

Deterioro de la función renal

En caso de función renal alterada, la dosis máxima administrable de ciprofloxacina se reduce en función del grado de insuficiencia renal a 800 mg/día (i.v.) y 1000 mg/día (oral) en adultos con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina entre 31 y 60 ml/min/1,73 m² y una creatinina sérica entre 120 y 170 µmol/L (1,4-1,9 mg/dL); a 400 mg/día (i.v.) y 500 mg/día (oral) (aumentables hasta 750 mg/día por vía oral en casos de infecciones graves y insuficiencia renal grave) en adultos con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina < 30 ml/min/1,73 m² y una creatinina sérica >175 µmol/L (> 2,0 mg/dL). Los intervalos entre las administraciones no varían.

En pacientes sometidos a hemodiálisis, el fármaco debe administrarse después de la sesión de diálisis.

En caso de tratamiento intraperitoneal en pacientes adultos con diálisis peritoneal ambulatoria continua y peritonitis, según la limitada experiencia clínica en esta indicación, se recomienda añadir 50 mg de ciprofloxacina por cada litro de dializado cada 6 horas.

Deterioro de la función hepática

En caso de insuficiencia hepática, un ajuste de la dosis de ciprofloxacina solo puede ser necesario en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Formulaciones combinadas

Preparados otológicos

Ciprofloxacina más hidrocortisona

Tópica.

Adultos y niños (> 2 años): 6 gotas de suspensión al día (que contiene 2 mg de ciprofloxacina y 10 mg de hidrocortisona por ml), divididas en 2 administraciones durante 1 semana.

Contraindicaciones

Contraindicaciones para el uso de ciprofloxacina:

- 1) Hipersensibilidad al fármaco; hipersensibilidad a otros quinolones (riesgo de hipersensibilidad cruzada).
- 2) Antecedentes de trastornos tendinosos por fluorquinolonas (mayor riesgo de lesiones tendinosas como consecuencia del uso de ciprofloxacina).
- 3) Niños y adolescentes, excepto para las indicaciones autorizadas (riesgo potencial de artropatía).
- 4) Embarazo (en estudios in vivo, la exposición materna a fármacos quinolónicos ha causado daño en el cartílago de los fetos).
- 5) Lactancia (los quinolones se excretan en la leche materna).

Advertencias

Duración de la terapia: La duración del tratamiento antibiótico depende de la gravedad de la enfermedad, así como de su evolución clínica y bacteriológica; se recomienda continuar la terapia con ciprofloxacina durante al menos dos días después de la desaparición de los síntomas.

En promedio, son suficientes: 1 día de tratamiento para la gonorrea aguda no complicada y para la cistitis; hasta 7 días para infecciones renales, del tracto urinario y de la cavidad abdominal; durante toda la fase neutropénica en pacientes con defensas inmunitarias reducidas; hasta un máximo de 2 meses en el caso de osteomielitis y durante un período de entre 7 y 14 días en todas las demás infecciones. En el caso de infecciones estreptocócicas, el tratamiento debe prolongarse al menos durante 10 días, debido al riesgo de complicaciones tardías. Las infecciones causadas por Chlamydia también deben tratarse durante un período mínimo de 10 días.

Lesiones tendinosas: La FDA ha añadido una advertencia en el prospecto de los medicamentos fluorquinolónicos informando sobre los posibles daños tendinosos derivados de su uso (vía oral, parenteral e inhalatoria). El Comité de Evaluación de Riesgos para la Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos (PRAC), en octubre de 2018, emitió una nota de restricción sobre el uso de fluorquinolonas y quinolonas, en relación con los efectos potenciales sobre músculos, tendones y huesos que, aunque raros, pueden ser potencialmente duraderos e incapacitantes (Agencia Europea de Medicamentos – EMA, 2018). Esta advertencia fue confirmada un mes después por el Comité de Medicamentos para Uso Humano de la Agencia Europea (CHNP) (Agencia Europea de Medicamentos – EMA, 2018a). La tendinitis o la ruptura tendinosa pueden ocurrir rara vez después del uso sistémico de cualquier fluorquinolona, tanto durante el tratamiento como meses después de finalizarlo. El daño tendinoso relacionado con el tratamiento con fluorquinolonas es raro; la incidencia estimada en la población general es del 0,14-0,40%. El riesgo es más elevado en pacientes mayores de 60 años y en aquellos tratados con corticosteroides. En pacientes con trasplante de órgano, la incidencia puede llegar al 15% (Muzi et al., 2007).

Otros factores que pueden aumentar el riesgo de ruptura tendinosa incluyen la actividad física intensa, insuficiencia renal y trastornos tendinosos previos, como la artritis reumatoide. Sin embargo, se han observado tendinitis y rupturas tendinosas también en pacientes sin los factores de riesgo mencionados.

Un estudio caso-control realizado en Italia sobre 22.194 casos de tendinitis no traumática y 104.906 controles reveló que el uso de fluorquinolonas estaba significativamente asociado con trastornos tendinosos varios, ruptura tendinosa y ruptura del tendón de Aquiles. Después del tratamiento con fluorquinolonas, se produjo una ruptura del tendón de Aquiles en 1 de cada 5989 pacientes de cualquier edad y en 1 de cada 1638 pacientes mayores de 60 años (Corrao et al., 2006).

El tratamiento con ciprofloxacina debe suspenderse si el paciente experimenta dolor, hinchazón, inflamación o ruptura tendinosa, y debe ser sustituido por un antibiótico no quinolónico.

Hipersensibilidad: En casos raros, a veces incluso después de la primera administración, se han producido reacciones de hipersensibilidad, hasta un shock anafilactoide/anafiláctico. En estos casos, el tratamiento con ciprofloxacina debe interrumpirse de inmediato y se debe buscar atención médica urgente (por ejemplo, tratamiento antishock).

Reacciones adversas hepáticas: Se han reportado casos de necrosis hepática, hasta insuficiencia hepática potencialmente fatal, como consecuencia del uso de ciprofloxacina. Si se desarrollan signos o síntomas de trastornos hepáticos (como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o sensibilidad abdominal), el tratamiento debe interrumpirse y el médico tratante debe ser informado de inmediato.

Reacciones adversas centrales: Después de la primera administración (ya sea sistémica o inhalatoria) de ciprofloxacina, pueden manifestarse efectos adversos a nivel del sistema nervioso central (SNC). En algunos casos, la depresión y la psicosis pueden inducir comportamientos peligrosos para el paciente. La agencia estadounidense Food and Drug Administration (FDA) publicó una revisión sobre la seguridad de la clase de los fluorquinolonas en julio de 2018, confirmando una relación riesgo/beneficio favorable, pero destacando el riesgo potencial de efectos adversos neuropsiquiátricos. Estos incluyen trastornos de la atención, de la memoria, delirio, nerviosismo, agitación y desorientación, además de los ya reportados previamente (FDA, 2018). En octubre del mismo año, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió una nota de restricción sobre el uso de los fluorquinolonas y quinolonas respecto a los riesgos potenciales de eventos adversos centrales (EMA, 2018 y 2018a). En caso de que se presenten tales reacciones, el tratamiento con ciprofloxacina debe interrumpirse de inmediato y se debe informar al médico tratante.

Hipoglucemia: Los fluorquinolonas pueden inducir hipoglucemia, incluso grave. El riesgo es mayor en pacientes con factores de riesgo para hipoglucemia, como la edad avanzada, diabetes, insuficiencia renal y tratamiento concomitante con medicamentos que disminuyen la glucosa o insulina. Una disminución significativa de los niveles de glucosa en sangre puede causar confusión, mareos, sensación de inestabilidad, dolor de cabeza, irritabilidad, sudoración, aumento de las pulsaciones, palidez, temblores, debilidad y ansiedad. En caso de hipoglucemia, se debe interrumpir el tratamiento con ciprofloxacina y, si es posible, continuar el tratamiento antibiótico con una clase de medicamentos diferente (FDA, 2018).

Epilepsia y otros trastornos del SNC: En pacientes con epilepsia o con otras lesiones del sistema nervioso central (por ejemplo, umbral convulsivo reducido, antecedentes de crisis epilépticas, flujo sanguíneo cerebral reducido, alteraciones de la estructura cerebral o ictus), la ciprofloxacina debe usarse únicamente después de una evaluación cuidadosa de los beneficios frente a los riesgos, ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central.

Enfermedades cardíacas: Debido a que en casos muy raros la ciprofloxacina se ha asociado con episodios de prolongación del intervalo QT, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo de arritmia, particularmente aquellos con torsades de pointes.

Aneurisma y disección de la aorta: Estudios epidemiológicos y no clínicos han demostrado un aumento del riesgo de aneurisma y disección de la aorta asociado con el uso de fluorquinolonas por vía sistémica e inhalatoria (Pasternak et al., 2018; LeMaire et al., 2018; Daneman et al., 2015; Lee et al., 2015). Es probable que esto sea un efecto de clase, similar a lo observado para las lesiones tendinosas. El aneurisma y la disección de la aorta son eventos raros, con una incidencia de entre 3 y 30 casos por cada 100,000 personas al año. Los factores que aumentan el riesgo incluyen: antecedentes familiares de aneurisma, aneurisma preexistente de la aorta o disección aórtica, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos de tipo vascular, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet, hipertensión y aterosclerosis. Por lo tanto, la administración de fluorquinolonas, incluida la ciprofloxacina, a pacientes con factores de riesgo para aneurisma y disección de la aorta, especialmente en personas mayores, requiere una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio, y debe considerarse el uso de otras opciones terapéuticas (Agencia Italiana del Medicamento – AIFA, 2018).

Hidratación: Se ha informado la aparición de cristaluria asociada con el uso de ciprofloxacina. Para evitar esta reacción adversa, es necesario que los pacientes tratados con ciprofloxacina reciban una adecuada hidratación y se debe evitar un nivel excesivo de alcalinidad en la orina.

Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: Los pacientes con antecedentes familiares o con anomalías conocidas en la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa están predispuestos a reacciones hemolíticas con quinolonas, por lo que la ciprofloxacina debe usarse con precaución en estos pacientes.

Fotosensibilidad: La ciprofloxacina y otros fluorquinolonas pueden provocar fotosensibilidad. Por lo tanto, los pacientes tratados con este medicamento no deben exponerse innecesariamente a la luz solar y deben evitar la radiación ultravioleta (como la exposición al sol a gran altitud o el uso de camas de bronceado). Sin embargo, si esto no es posible, los pacientes deben utilizar una crema solar. Si se presentan reacciones de fotosensibilidad, se debe suspender el tratamiento con ciprofloxacina.

Reacciones locales en el sitio de inyección: Pueden producirse reacciones locales en el sitio de inyección si el tiempo de infusión es igual o inferior a 30 minutos o si se utilizan venas pequeñas en la mano. Estos fenómenos desaparecen una vez completada la infusión.

Miastenia grave: La ciprofloxacina puede empeorar la miastenia grave. Por lo tanto, si se presentan síntomas de empeoramiento, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento antibiótico.

Tuberculosis: Dado que la ciprofloxacina tiene cierta actividad contra la tuberculosis por *Mycobacterium*, pueden obtenerse cultivos falsos negativos cuando las muestras se toman durante el tratamiento con ciprofloxacina.

Infecciones graves: En el caso de infecciones graves (como sepsis), la ciprofloxacina siempre debe usarse junto con un medicamento antinfectorio adecuado. En el caso de infecciones en las que, además de los patógenos gramnegativos sensibles a la ciprofloxacina, frecuentemente están involucrados otros patógenos contra los cuales la ciprofloxacina ha demostrado ser ineficaz o no suficientemente eficaz (como anaerobios, organismos grampositivos patógenos), la ciprofloxacina debe usarse como monoterapia solo si se ha descartado la presencia de estos patógenos. De lo contrario, para este tipo de infecciones (como infecciones abdominales, de la piel y los tejidos blandos, de los huesos y las articulaciones), la ciprofloxacina debe usarse solo en combinación con un medicamento antinfectorio apropiado.

Sífilis: La ciprofloxacina no ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la sífilis. Los agentes antimicrobianos utilizados a altas dosis durante períodos breves en el tratamiento de la gonorrea pueden enmascarar o retrasar los síntomas de incubación de la sífilis. Todos los pacientes con gonorrea deben someterse a una prueba serológica para sífilis al momento del diagnóstico, y los pacientes tratados con ciprofloxacina deben realizar una prueba serológica para sífilis después de 3 meses.

Parotiditis: No se recomienda el uso de ciprofloxacina en caso de parotiditis aguda no complicada (se prefiere una penicilina resistente a penicilinasas o una cefalosporina).

Neumonía: No se recomienda el uso de ciprofloxacina como tratamiento de primera elección para la neumonía neumocócica (Carbon, 1993).

Colitis pseudomembranosa: Si durante o después del tratamiento con ciprofloxacina se presenta diarrea grave o persistente, debe considerarse la posible aparición de colitis pseudomembranosa (ya que esta afección puede poner en riesgo la vida del paciente, con consecuencias potencialmente fatales). En estos casos, se debe suspender el tratamiento con el medicamento e iniciar una terapia adecuada. Los preparados que inhiben la peristalsis están contraindicados.

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450: Los fluorquinolonas pueden reducir las biotransformaciones mediadas por los enzimas CYP3A- y CYP1A- mediante inhibición competitiva (McLellan et al., 1996). La administración simultánea de ciprofloxacina y otros medicamentos metabolizados principalmente por estos enzimas resulta en un aumento de la concentración plasmática de los fármacos coadministrados y puede llevar a efectos secundarios clínicamente significativos. Por lo tanto, los pacientes que tomen estos medicamentos concomitantemente con ciprofloxacina deben ser monitoreados de cerca para detectar signos clínicos de sobredosis.

Corticosteroides: La coadministración de corticosteroides y fluorquinolonas aumenta el riesgo de ruptura de tendones. No se recomienda esta asociación farmacológica (European Medicines Agency – EMA, 2018 y 2018a).

Barbitúricos: Si se administra ciprofloxacina por vía intravenosa simultáneamente con anestésicos que contienen barbitúricos, se debe monitorear la función cardiovascular.

Teofilina: La administración concomitante de ciprofloxacina y teofilina puede inducir un aumento no deseado de la concentración plasmática de esta última, lo que puede provocar efectos secundarios inducidos por la teofilina; en casos muy raros, estos efectos secundarios pueden ser peligrosos para la vida o fatales. Por lo tanto, en caso de terapias asociadas, se recomienda controlar la teofilinemia, reduciendo, si es necesario, la dosis de teofilina.

Ciclosporina: La asociación de ciprofloxacina y ciclosporina ha mostrado un aumento transitorio de la creatininemia; en consecuencia, en los pacientes tratados con esta combinación, se debe controlar este parámetro hematoquímico con frecuencia (dos veces por semana).

Metotrexato: El transporte tubular renal del metotrexato puede ser inhibido por la administración concomitante de ciprofloxacina, lo que puede provocar un posible aumento de los niveles plasmáticos de metotrexato. Esto podría aumentar el riesgo de reacciones tóxicas asociadas al metotrexato. Por lo tanto, si se indica la terapia concomitante con ciprofloxacina, los pacientes en tratamiento con metotrexato deben ser monitorizados de manera constante y cuidadosa.

Medicamentos alcalinizantes: monitorear a los pacientes para la posible aparición de cristaluria o nefrotoxicidad.

Sucralfato, antiácidos o preparados que contienen aluminio, magnesio, calcio, zinc y hierro: evitar la administración simultánea de ciprofloxacina con estos medicamentos. Administrar ciprofloxacina al menos 1-2 horas antes o 3-4 horas después de estos preparados.

Cloruro de benzalconio: los colirios a base de fluorquinolonas no deben ser utilizados en pacientes portadores de lentes de contacto, ya que contienen cloruro de benzalconio. Este tiende a concentrarse en la lente dañando el ojo una vez que se vuelven a colocar las lentes.

Sodio: algunas soluciones intravenosas de ciprofloxacina contienen sodio. Esto debe ser considerado en pacientes sometidos a una dieta controlada en sodio (bajo contenido de sodio y/o sal).

Glucosa: algunas formulaciones intravenosas de ciprofloxacina contienen glucosa. Esto debe ser tenido en cuenta en pacientes con diabetes mellitus.

Incompatibilidades: la ciprofloxacina es incompatible con heparina sódica, flucloxacilina, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, aminofilina.

Capacidad de atención: se debe tener precaución en la realización de actividades que requieran un estado de alerta y coordinación constante, ya que la ciprofloxacina puede reducir la capacidad de atención del paciente.

Insuficiencia renal: es necesario modificar el régimen de dosificación de ciprofloxacina en pacientes con función renal alterada.

Insuficiencia hepática: generalmente no es necesario ajustar la dosis en pacientes con función hepática alterada.

Pacientes ancianos: tienen un mayor riesgo de desarrollar tendinitis y roturas tendinosas debido a la administración de fluorquinolonas; no administrar ciprofloxacina en intervalos menores de 12 horas (para reducir el riesgo de acumulación del medicamento en el organismo) (Vance-Bryan et al., 1990).

Pediatría: ciprofloxacina debe ser utilizada en pacientes pediátricos menores de 18 años solo para las indicaciones registradas, ya que se ha demostrado que causa artropatía de las articulaciones con carga en animales inmaduros.

Embarazo: evitar el uso de quinolonas en mujeres embarazadas, ya que se ha observado artropatía en estudios con animales y existen alternativas más seguras disponibles.

Lactancia: la administración de ciprofloxacina a madres durante la lactancia está contraindicada ya que las quinolonas administradas a dosis terapéuticas se excretan en la leche materna en cantidades que pueden tener efectos en el lactante.

Interaccion

AINEs, foscarnet: La actividad convulsiva de las fluoroquinolonas puede verse aumentada por la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroides (AINEs) (Kim et al., 2009) o foscarnet (Fan-Harvard et al., 1994).

Ajo: En un modelo animal de prostatitis bacteriana crónica, el ajo presenta un efecto sinérgico con la ciprofloxacina. De hecho, la combinación de ajo y ciprofloxacina causó una disminución significativa del crecimiento bacteriano y una mejora de la inflamación prostática en comparación con la ciprofloxacina sola (Sohn et al., 2009).

Aminoglucósidos: Acción sinérgica frente a cepas de *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa* (Haller, 1985).

Anticoagulantes: La ciprofloxacina puede potenciar el efecto anticoagulante de las cumarinas y aumentar el riesgo de hemorragias (Penning-van Beest et al., 2008).

Anticonceptivos orales: La ciprofloxacina (500 mg 2 veces al día durante 7 días) no reduce la efectividad de los anticonceptivos orales coadministrados (Maggiolo et al., 1991).

Antipalúdicos: Algunos fluoroquinolonas y ciertos medicamentos antipalúdicos pueden prolongar el intervalo QT (Owens, Nolin, 2006), por lo que se desaconseja el uso concomitante de estas clases de medicamentos para evitar el riesgo de arritmias cardíacas.

Azlocilina, mezlocilina: Dosis subterapéuticas incrementan la actividad terapéutica de la ciprofloxacina frente a *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* (Haller, 1986).

Benzodiacepinas: La premedicación con benzodiacepinas no altera la concentración de ciprofloxacina; sin embargo, un tratamiento de 7 días con ciprofloxacina en voluntarios sanos redujo significativamente la depuración de una dosis intravenosa de diazepam y prolongó su vida media (Kamali et al., 1993).

BM-Test-7 (test diagnóstico para la evaluación de la glucosuria en orina): La ciprofloxacina puede falsificar el resultado, produciendo un falso positivo.

Byakkokaninjinto: Esta preparación Kampo (variante japonesa de la medicina tradicional china, basada principalmente en la práctica herbolaria), que contiene 5 componentes (rizoma de *Anemarrhena asphodeloides*, raíz de ginseng, raíz de regaliz, granos de arroz, yeso fibroso) (Kimura et al., 1999), contiene varios cationes metálicos. Reduce la biodisponibilidad de la ciprofloxacina, pero no la excreción renal, al disminuir la absorción gastrointestinal del antibiótico debido a la formación de quelatos insolubles con el calcio (Ohnishi et al., 2009).

Cafeína: La ciprofloxacina inhibe el metabolismo hepático de la cafeína, lo que aumenta su concentración plasmática (Marchbanks, 1993).

Carbonato de lantano: Reduce significativamente la exposición sistémica a la ciprofloxacina administrada por vía oral. La coadministración de ambos fármacos resulta en una disminución del AUC, de la concentración máxima del antibiótico, y de

la cantidad de ciprofloxacina en la orina en 24 horas en un 54%, 56%, y 52% respectivamente (How et al., 2007).

Ciclosporina: El uso concomitante de ciclosporina y fluoroquinolonas puede resultar en nefrotoxicidad sinérgica (Avent et al., 1988).

Cloroquina: La coadministración de ciprofloxacina y cloroquina aumenta la concentración urinaria acumulada y la tasa de excreción del antibiótico (Ilo et al., 2008).

Clozapina: La inhibición de los enzimas CYP1A2 y CYP3A4 por la ciprofloxacina retrasa el metabolismo y aumenta las concentraciones plasmáticas de clozapina, lo que puede causar efectos adversos (Brouwers et al., 2009).

Corticosteroides: Se ha observado un aumento en el riesgo de daño en los tendones cuando se asocian fluoroquinolonas con corticosteroides. No se recomienda esta combinación farmacológica (European Medicines Agency – EMA, 2018 y 2018a).

Derivados lácteos: Reducen la absorción de ciprofloxacina. Este efecto no solo se debe a la complejación de la ciprofloxacina con el calcio, sino también a la adsorción del antibiótico sobre la superficie de la caseína, lo que disminuye la cantidad de fármaco absorbible (Pápai et al., 2010).

Diclofenaco: La coadministración oral de ciprofloxacina y diclofenaco aumenta el área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima del antibiótico, mientras que reduce el tiempo en el pico y la depuración total (Iqbal et al., 2009).

Duloxetina: El metabolismo de la duloxetina puede ser inhibido por la administración concomitante de ciprofloxacina, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas del antidepresivo (se debe evitar la combinación de estos dos medicamentos).

Fenazopiridina: Cuando se administra por vía oral junto con ciprofloxacina, aumenta la biodisponibilidad del antibiótico, incrementando particularmente su AUC y su permanencia en el organismo. Esta interacción puede ser útil en el tratamiento de infecciones urinarias en las que la fenazopiridina se administra con antibióticos para aliviar los síntomas de la infección (Marcelín-Jiménez et al., 2006).

Fenitoína: Existe evidencia clínica y experimental de que la administración concomitante de fluoroquinolonas en pacientes tratados con fenitoína puede reducir sus concentraciones séricas, lo que provoca la aparición de crisis convulsivas en la epilepsia tratada (Job et al., 1994).

Gliburida: Se ha informado un caso de hipoglucemia prolongada en un paciente diabético en tratamiento con gliburida tras la administración de ciprofloxacina. Los mecanismos por los cuales estos fármacos interactúan son complejos y probablemente multifactoriales (Lin et al., 2004).

Indirubina: Potencia sinérgicamente la eficacia de la ciprofloxacina contra *Staphylococcus aureus* (reduciendo su MIC en 4 veces), probablemente inhibiendo la actividad de la bomba de expulsión del microorganismo responsable de la resistencia al antibiótico (Ponnusamy et al., 2010).

Ketoconazol, itraconazol: Aumentan la concentración máxima, la vida media, el tiempo de permanencia promedio y el AUC de la ciprofloxacina, no afectan su tiempo de pico, mientras que reducen su aclaramiento al inhibir su excreción renal (Abou-Auda et al., 2008).

Metadona: La ciprofloxacina administrada a un paciente tratado con metadona durante más de 6 años causó sedación profunda, confusión y depresión respiratoria. Esto podría ser causado por la inhibición de los enzimas CYP1A2 y CYP3A4, involucrados en el metabolismo de la metadona, por parte del antibiótico (Herrlin et al., 2000).

Metoclopramida: Al acelerar el vaciado gástrico, puede reducir el tiempo de pico de la ciprofloxacina.

Metotrexato: La ciprofloxacina puede retrasar la eliminación de metotrexato, aumentando así su toxicidad (Dalle et al., 2002).

Mexiletina: La administración simultánea de ciprofloxacina y mexiletina puede causar un aumento de las concentraciones de mexiletina, debido a la disminución de su eliminación (Labbé, Turgeon, 1999).

Omeprazol: No afecta los valores farmacocinéticos plasmáticos o urinarios de una formulación oral de ciprofloxacina de liberación prolongada (Washington et al., 2006).

Opioides: El extracto seco concentrado de opio parece reducir el pico plasmático de ciprofloxacina. La premedicación con analgésicos opioides en caso de cirugía puede reducir la concentración plasmática de ciprofloxacina.

Pentamidina: Tanto la pentamidina como algunos fluoroquinolones causan prolongación del intervalo QT (Owens, 2004), por lo que el uso concomitante de estos fármacos puede aumentar el riesgo de arritmias.

Pentoxifilina: Tras la administración de ciprofloxacina con el primer metabolito activo de la pentoxifilina (que en vivo se convierte rápidamente a pentoxifilina), aumenta significativamente la concentración sérica tanto de la pentoxifilina como de su metabolito activo. Esta combinación podría ser aprovechada para aumentar los efectos farmacológicos de la pentoxifilina (Raoul et al., 2007).

Plátano: Los parámetros farmacocinéticos (concentración sérica, AUC, concentración máxima, constante de eliminación) y la actividad antimicrobiana de la ciprofloxacina son significativamente inferiores cuando el antibiótico se administra con pulpa de plátano verde. Este efecto se debe probablemente a la formación de complejos entre la ciprofloxacina y los cationes multivalentes presentes en la fruta, lo que disminuye la cantidad absorbida del antibiótico y, por consiguiente, su biodisponibilidad (Sv et al., 2003).

Preparaciones de didanosina que contienen cationes: La biodisponibilidad de la ciprofloxacina se reduce tras la administración concomitante de formulaciones de didanosina que contienen cationes (Sahai et al., 1993).

Procainamida, N-acetilprocainamida: La ciprofloxacina disminuye significativamente el aclaramiento renal de estos compuestos (Bauer et al., 2005).

Probenecid: Reduce la secreción tubular renal de ciprofloxacina y su metabolito desetilciprofloxacina (M1), probablemente a través de un mecanismo competitivo (Landersdorfer et al., 2010).

Ranelato de estroncio: Los cationes reducen la absorción de los fluoroquinolones, por lo que no se recomienda el uso de ranelato de estroncio durante la terapia antibiótica con ciprofloxacina.

Ropinirol: La ciprofloxacina aumenta la concentración plasmática de ropinirol al inhibir su metabolismo (Kaye, Nicholls, 2000).

Ropivacaína: La ciprofloxacina reduce el CL medio de la ropivacaína al inhibir la formación del metabolito 3-hidroxi-derivado mediado por el CYP1A2, y aumenta la formación del metabolito (S)-2-6-pipecoloxilidida mediado por el CYP3A4. Existe una gran variabilidad interindividual en la magnitud de estas interacciones, por lo que en algunos sujetos, la coadministración de ambos fármacos puede dar lugar a efectos tóxicos (Jokinen et al., 2003).

Sevelámero: La administración concomitante de sevelámero reduce la biodisponibilidad de ciprofloxacina (Kays et al., 2003).

Sildenafil: La ciprofloxacina aumenta significativamente su biodisponibilidad, probablemente ejerciendo un efecto inhibitorio sobre el CYP3A4. Por lo tanto, es necesario ajustar la dosis de sildenafil cuando se administre con ciprofloxacina (Hedaya et al., 2006).

Simvastatina: Se ha informado un caso de rabdomiólisis tras la adición de ciprofloxacina a un tratamiento crónico con simvastatina. Dado que la ciprofloxacina es un débil inhibidor del CYP3A4, es probable que otros mecanismos que involucren transportadores que median el flujo de fármacos de la familia de proteínas "ATP-binding cassette" (ABC) estén implicados en esta interacción (Sawant, 2009).

Sucralfato, antiácidos a base de aluminio o magnesio, preparados que contienen calcio, hierro, zinc: Reducen la absorción de ciprofloxacina por probable quelación (Deppermann, Lode, 1993; Polk, 1989).

Teofilina: La ciprofloxacina puede inhibir su metabolismo hepático, lo que provoca un aumento en la concentración plasmática (hasta un 114% en los ancianos); reducción del aclaramiento (hasta un 56-64% en los ancianos); incremento de la toxicidad en el sistema nervioso central (convulsiones).

Tizanidina: La ciprofloxacina aumenta consistentemente las concentraciones plasmáticas de tizanidina y potencia peligrosamente sus efectos hipotensores y sedativos, principalmente inhibiendo su metabolismo mediado por el enzima CYP1A2 (Granfors et al., 2004).

Triclosán: Debilita la capacidad de las células bacterianas asociadas en biofilm de sobrevivir a la exposición a ciprofloxacina, probablemente mejorando la permeabilidad o la actividad del antibiótico (Tabak et al., 2009).

Warfarina: Los fluoroquinolones pueden aumentar el tiempo de protrombina. La coadministración de warfarina y una formulación de ciprofloxacina de liberación prolongada no presenta interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas. Solo se observa un leve aumento en la vida media del R-warfarina en comparación con cuando el anticoagulante se administra solo, pero la diferencia no se considera clínicamente relevante debido a la proximidad de los valores (52,6 vs. 50,1 horas; $p=0,029$) (Washington et al., 2007).

Zolmitriptán: Los fluoroquinolones pueden inhibir el metabolismo del zolmitriptán (si es necesario, reducir la dosis de este).

Zumos de frutas: La absorción de ciprofloxacina puede reducirse por la ingestión concomitante de zumos de frutas que contienen carbonato de calcio y uva. Por lo tanto, no se recomienda tomar el antibiótico con estas bebidas para evitar el riesgo de fracasos terapéuticos debido a niveles subterapéuticos del fármaco en la circulación sistémica (Akinleye et al., 2007).

Efectos indeseables

Los efectos secundarios se presentan en aproximadamente el 4-10% de los pacientes, causando la interrupción del tratamiento en el 1,5% de los casos.

En el año 2008, se reportaron 6 reacciones adversas sospechosas (de las cuales 1 grave) a ciprofloxacina en jóvenes de entre 12 y 17 años (BIF, 2009).

En julio de 2018, la agencia estadounidense encargada de medicamentos, la Food and Drug Administration (FDA), publicó los resultados de una revisión interna sobre la clase de los fluorquinolones, de la que surgió un riesgo de clase para hipoglucemia grave (coma) y trastornos neuropsiquiátricos (trastornos de atención, trastornos de memoria, delirio, nerviosismo, agitación y desorientación). Los medicamentos considerados en la revisión fueron: ciprofloxacina, gemifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina y ofloxacina. Los datos analizados provenían de la literatura y del FAERS (FDA Adverse Event Reporting System), la base de datos de reportes adversos de la FDA, y correspondían al período 1987-2017 (Food and Drug Administration – FDA, 2018).

Cardiovasculares: (no comunes) palpitaciones; (muy raros) desmayos, pérdida transitoria de conciencia (síncope), edema periférico, sofocos, taquicardia, hipertensión; (administración parenteral) flebitis, tromboflebitis; aneurisma y disección de la aorta. Se han reportado casos raros de prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular y torsades de pointes (una forma de taquicardia ventricular); casos aislados de accidente cerebrovascular (Adverse Drug Reaction bulletin, 2000) y vasculitis hemorrágica (van den Berg et al., 2010). La administración sistémica e inhalatoria de fluoroquinolones se ha asociado con un aumento del riesgo de aneurisma y disección de la aorta, especialmente en personas mayores (Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA, 2018; Pasternak et al., 2018; Daneman et al., 2015; Lee et al., 2015).

Centrales: (comunes) temblores, mareos, cefalea; (muy raros, incluyendo reportes aislados) sudoración, parestesias (alteración de la sensibilidad caracterizada por entumecimiento, hormigueo), ataxia (falta de coordinación muscular), aumento de la presión intracraneal, discinesia oro-facial (anomalías en el movimiento de labios, lengua, mandíbula); convulsiones, más frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal o desequilibrio electrolítico (Kushner et al., 2001); se ha reportado un caso de hemibalismo (síndrome hiperkinético caracterizado por movimientos amplios y violentos de un hemicuerpo que generalmente afectan la musculatura proximal) en un paciente con cirrosis hepática (Kim et al., 2009).

Dermatológicos: (comunes) reacciones cutáneas (picazón, erupciones, fiebre por medicamento); (muy raros) ampollas hemorrágicas, petequias (hemorragias cutáneas puntiformes), pápulas con formación de costras que indican compromiso vascular (vasculitis), eritema nodoso, eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson), urticaria, síndrome de Lyell (necrosis epidérmica), fotosensibilidad.

Hematológicos: (no comunes) anemia, trombocitopenia, eosinofilia, leucocitopenia, granulocitopenia, epistaxis; (muy raros) anemia hemolítica, pancitopenia (reducción por debajo de los valores normales de leucocitos, eritrocitos y plaquetas), leucocitosis, trombocitosis, agranulocitosis, alteración de los valores de la protrombina.

Hepatobiliares: (muy raros) pancreatitis; aumento de las enzimas hepáticas (transaminasas, fosfatasa alcalina) y de la bilirrubina, ictericia colestática (debida a obstrucción de las vías biliares), más frecuentemente en pacientes con daño hepático preexistente; hepatitis y necrosis hepática hasta insuficiencia hepática potencialmente fatal.

Gastrointestinales: (comunes) trastornos digestivos, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, flatulencia; (raros) colitis pseudomembranosa (colitis asociada con el uso de antibióticos). Se ha reportado un caso de colitis segmentaria hemorrágica (Boesler et al., 2009).

Metabólicos: alteraciones de la glucemia (hiper/hipoglucemia); hipoglucemia grave (coma).

En la revisión interna de la FDA, publicada en julio de 2018, se reportaron 67 casos de coma hipoglucémico, la mayoría en pacientes con factores de riesgo para hipoglucemia. De estos, 20 casos fueron reportados en pacientes no diabéticos y no en tratamiento con fármacos hipoglucemiantes, incluida la insulina; la hipoglucemia fue fatal en 13 pacientes y causó lesiones permanentes en 9. Los casos atribuidos a ciprofloxacina fueron 12 (levofloxacina: 44; moxifloxacina: 9; ofloxacina: 2) (Food and Drug Administration – FDA, 2018).

Musculoesqueléticos: (no comunes) hinchazón articular y artralgia; (muy raros, incluidos reportes aislados) tenosinovitis (inflamación de las vainas tendinosas), dolores musculares, tendinitis y rotura de tendones, empeoramiento de los síntomas de miastenia; se ha reportado un caso de rabdomiólisis debido a la interacción con simvastatina (Sawant, 2009).

Oftálmicos: depósito de un precipitado blanco en la superficie ocular (reversible al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento), fotofobia, coloración de la córnea, reacciones alérgicas; (muy raros) trastornos de la visión como diplopía (percepción de imágenes dobles) o cromatopsia (percepción alterada de los colores).

Órganos de los sentidos: disgeusia (distorsión en la percepción del gusto) y disosmia (alteración en la capacidad de percibir olores), posible pérdida del sentido del olfato, que normalmente desaparece al finalizar el tratamiento.

Otológicos: (muy raros) pérdida transitoria de la audición (especialmente de las frecuencias altas), tinnitus.

Psiquiátricos: (comunes) confusión, cansancio, agitación; (muy raros, incluidos reportes aislados) pesadillas, insomnio, ansiedad, alucinaciones, angustia, depresión, reacciones psicóticas (que pueden llevar a autolesiones); (reportes postmarketing) trastornos de la atención, trastornos de la memoria, delirio, nerviosismo y

desorientación (Food and Drug Administration – FDA, 2018; European Medicines Agency – EMA, 2018).

Respiratorios: (no comunes) dificultad para respirar, hipo, embolia pulmonar, edema pulmonar, expectoración de sangre de las vías respiratorias (hemoptisis).

Sistémicos: infestaciones e infecciones; reacciones alérgicas, que se manifiestan con vasculitis, anafilaxia, necrosis epidérmica tóxica; (muy raros) astenia.

Urológicos: (muy raros, incluidos reportes aislados) alteración transitoria de la función renal (hasta insuficiencia renal temporal), presencia de cristales o sangre en la orina, aumento transitorio de la creatinina sérica o de la urea, nefritis intersticial; se ha reportado un caso de hidronefrosis bilateral por cristaluria y cálculos inducidos por ciprofloxacina (Chopra et al., 2000).

Toxicidad

Sobredosis: tras la ingestión de dosis excesivas de ciprofloxacina, pueden presentarse convulsiones, mareos, temblores, cefaleas, confusión mental, fatiga, alucinaciones, trastornos gastrointestinales, anomalías hepáticas y renales, cristaluria, hematuria, prolongación del intervalo QT; daño renal reversible (en caso de sobredosis aguda y extrema). En caso de sobredosis, puede ser adecuado realizar un lavado gástrico o administrar carbón activo y antiácidos que contengan calcio o magnesio para reducir la absorción de ciprofloxacina. Se debe mantener bajo observación al paciente y proporcionar tratamiento tanto sintomático como de soporte; monitorear la función renal e hidratar al paciente para evitar la deposición de cristales en la orina. La hemodiálisis o la diálisis peritoneal permiten eliminar solo una pequeña cantidad del fármaco (<10%).

Toxicidad crónica: en los estudios de tolerancia subaguda (4 semanas), subcrónica (3 meses) y crónica (6 meses), la ciprofloxacina fue generalmente bien tolerada; solo en algunas especies animales se observaron reacciones pseudoalérgicas debido a la liberación de histamina, deposición de cristales en la orina y alteraciones tubulares renales. Los daños renales no se deben a una acción tóxica primaria del fármaco sobre el tejido renal, sino a la precipitación de cristales (formados por ciprofloxacina, magnesio y proteínas) dentro de los túbulos renales. Algunos quinolones in vivo han causado alteraciones (de magnitud variable, dependiendo de la edad, la especie animal y la dosis empleada) en las grandes articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros, observables incluso meses después del tratamiento; sin embargo, el daño puede disminuir al aliviar las articulaciones del peso. Aunque el fármaco se une a la retina, se ha demostrado in vivo que no causa ningún daño a este órgano.

Cancerogénesis: de los estudios realizados in vivo no ha surgido ninguna evidencia de carcinogenicidad de la ciprofloxacina.

Mutagénesis: los estudios realizados in vivo no han mostrado una actividad mutagénica significativa de la ciprofloxacina.

Toxicidad reproductiva: la ciprofloxacina se clasifica en la clase C de riesgo teratogénico (fármacos para los cuales los estudios en animales han demostrado efectos dañinos en el feto (teratogénicos, letales u otros) y no existen estudios controlados en mujeres, o no están disponibles estudios en humanos ni en animales. El fármaco debe administrarse solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto). In vivo, los quinolones causan daño articular en los animales inmaduros y en sus fetos; sin embargo, en humanos, su uso durante el primer trimestre de embarazo no se ha asociado con daño fetal (Schaefer et al., 1996; Loebstein et al., 1998). A las dosis normalmente utilizadas en la práctica clínica, el riesgo teratogénico asociado con el uso de quinolones probablemente sea bajo, pero debido a la escasa disponibilidad de datos al respecto no es posible afirmar con certeza su absoluta seguridad (Friedman, Polifka, 2000) y, por lo tanto, está contraindicado el uso de estos antibióticos durante el embarazo, salvo en casos excepcionales (por ejemplo,

infecciones graves no tratables con otros agentes antimicrobianos) (Garbis et al., 2001).

DL50: tras administración oral, aproximadamente 5000 mg/kg (en ratón y en rata), 2500 mg/kg (en conejo); tras administración intravenosa, aproximadamente 290 mg/kg (en ratón), 145 mg/kg (en rata), 125 mg/kg (en conejo), 250 mg/kg (en perro).

Propiedades Farmacológicas

La ciprofloxacina es un antibiótico fluoroquinolónico; estructuralmente está relacionada con el ácido nalidíxico, del cual se diferencia por las sustituciones en las posiciones N1 y C7 del núcleo quinolínico.

La ciprofloxacina actúa mediante una acción directa sobre la célula bacteriana y una acción indirecta capaz de obstaculizar la virulencia bacteriana. La primera se debe a la inhibición de la DNA girasa (topoisomerasa II), lo que provoca el bloqueo de la espiralización y reparación del ADN bacteriano. La segunda se debe a alteraciones en los sistemas de regulación que controlan la morfología y la adherencia celular, la producción de enzimas extracelulares y la conservación de las unidades plasmídicas.

La acción indirecta del antibiótico sobre la célula bacteriana se manifiesta, in vitro, a concentraciones inferiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) (Sosntein, Burnham, 1993).

La ciprofloxacina muestra selectividad de acción hacia la topoisomerasa II: es activa sobre la enzima humana a concentraciones 100 veces mayores que las necesarias para inhibir el crecimiento bacteriano. In vitro, a concentraciones elevadas, parece ser capaz de inhibir también la topoisomerasa II mitocondrial (Lawrence et al., 1993).

Posee un amplio espectro de acción que incluye bacterias Gram-negativas, Gram-positivas y anaerobias.

La ciprofloxacina parece ser 4 veces más activa que los análogos fluorados (norfloxacina, ofloxacina, enoxacina) (Tanimura et al., 1986). A diferencia de la norfloxacina, es más activa frente a Chlamydia, Mycoplasma y algunas especies de Mycobacterium (Furet, Pechere, 1991).

Gram-negativos: muy activa ($\text{CMI}_{90} \leq 1 \text{ mg/ml}$) contra E. coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter spp., Haemophilus influenzae, Proteus spp., Morganella morganii, Serratia spp., Citrobacter spp., Acinetobacter spp., Pseudomonas aeruginosa, Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae. Activa (CMI_{90} : 4 mg/ml) frente a: Providencia spp., Pseudomonas spp. (Terp, Rybay, 1987).

Gram-positivos: activa ($\text{CMI}_{90} < 2 \text{ mg/ml}$) frente a Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, estreptococos (excluyendo los resistentes a penicilina), cocos resistentes a cotrimoxazol, ampicilina, mezlocilina, gentamicina, ceftazidima (Klietmann et al., 1987).

Activa frente a Salmonella spp., Shigella spp. (CMI_{90} : 0.020 mg/ml); Campylobacter spp. (CMI_{90} : 0.5 mg/ml); menos activa contra bacterias anaerobias (Clostridium spp. CMI_{90} : 1 mg/ml; Clostridium difficile CMI_{90} : 16 mg/ml; Bacteroides spp. CMI_{90} : 16 mg/ml; Bacteroides fragilis CMI_{90} : 8 mg/ml).

CMI_{90} de 4 mg/ml inhibe el 99% de las cepas Gram-positivas, el 98.5% de las Gram-negativas y el 85% de los anaerobios (Klietmann et al., 1987).

El antibiótico parece también activo frente a infecciones causadas por M. tuberculosis y M. avium intracellulare (Kehana, Spino, 1991).

Es eficaz en casos de otitis externa necrotizante (desaparición de los síntomas en el 90% de los pacientes); de gonorrea uretral o rectal, incluso con cepas de *N. gonorrhoeae* productores de penicilina.

La ciprofloxacina parece ser capaz de erradicar el estado de portador de *Neisseria meningitidis*, incluso en no respondedores a la rifampicina (97% de los pacientes).

Infecciones del tracto urogenital

La ciprofloxacina es tan eficaz como el cotrimoxazol para la erradicación bacteriana; es más eficaz que el trimetoprim (seguimiento de 5-10 días: 94 frente a 75%; seguimiento de 4 semanas: 75 frente a 44%) (Newsom et al., 1986).

En el tratamiento de infecciones no complicadas del tracto urinario, la ciprofloxacina produce erradicación bacteriana en el 80% de los pacientes tratados. En el caso de infecciones complicadas (*P. aeruginosa*), el antibiótico provoca una respuesta clínica completa en el 85-95% de los pacientes (Fass, 1987); la respuesta es mayor en pacientes menores de 65 años en comparación con los mayores (98 frente a 88%).

En el tratamiento de la cistitis, ciprofloxacina, norfloxacina y ofloxacina resultan eficaces: solo el 5% de los microorganismos responsables de la infección presentan resistencia a estos antibióticos (Winstanley et al., 1997). Para mantener bajo el índice de resistencia, el uso de estos antibióticos debe limitarse únicamente a los casos en los que la infección urinaria sea complicada o esté causada por patógenos no sensibles a otros agentes antimicrobianos (DTB, 1998).

La ciprofloxacina también es eficaz en pacientes no responsables al cotrimoxazol; en el caso de prostatitis aguda y crónica (respuesta completa: 100% de los pacientes).

Profilaxis prequirúrgica

La incidencia de infecciones postoperatorias es similar con ciprofloxacina y cefotaxima (6 frente a 8%); es menor con ciprofloxacina tras 3 semanas de seguimiento (8 frente a 16%) (Cox, 1989).

Administrada en profilaxis a pacientes sometidos a cirugía urogenital, reduce la incidencia de infecciones postoperatorias (del 40% en pacientes tratados frente al 11% en los que recibieron placebo): la administración a corto plazo es eficaz en ausencia de un estado infeccioso prequirúrgico (infecciones detectadas en el 3,4% de los pacientes tratados frente al 19,4% de los pacientes no tratados), mientras que la administración a largo plazo es eficaz en presencia de infección bacteriana prequirúrgica (infecciones detectadas en el 8,8% de los pacientes tratados frente al 86,6% de los pacientes no tratados) (Grabe et al., 1987).

Infecciones del tracto respiratorio

La ciprofloxacina tiene una actividad terapéutica similar a la de la ceftriaxona, cefamandol, ceftazidima y amoxicilina.

En el caso de patologías pulmonares crónicas, en el tratamiento de las exacerbaciones, la ciprofloxacina muestra una actividad terapéutica comparable a la

del cotrimoxazol (92,6 % vs 97,4 %), pero provoca un menor grado de resistencia bacteriana (1,8 % vs 25 %) (Grossaman et al., 1994).

La ciprofloxacina es eficaz para inducir la remisión completa de los síntomas en infecciones del tracto respiratorio inferior (85 % de los pacientes; erradicación bacteriana 66-93 %); en fibrosis quística causada por *P. aeruginosa* (80 % de los pacientes); y en enfermedades broncopulmonares crónicas resistentes a otros fármacos. Los fluoroquinolonas constituyen los antibióticos de primera línea en el tratamiento de las exacerbaciones de las bronquiectasias (duración mínima del tratamiento: 7-10 días) (Doctor, 2002).

En el tratamiento de infecciones respiratorias con ciprofloxacina se han observado episodios de recaídas (Thys et al., 1991).

Infecciones oculares

La ciprofloxacina es más eficaz que ofloxacina contra *P. aeruginosa*, pero menos eficaz contra *C. trachomatis* (Drug Ther. Bull., 1994).

Muestra eficacia similar a la de tobramicina y cloramfenicol en el caso de conjuntivitis bacteriana; similar a la de cefazolina/gentamicina y tobramicina en el caso de queratitis (Drug Ther. Bull., 1994).

Infección de la piel y tejidos blandos

La ciprofloxacina tiene una eficacia terapéutica limitada en infecciones de la piel y tejidos blandos; su uso en infecciones por *Staphylococcus aureus* multirresistente está asociado a una alta tasa de resistencia bacteriana (14-90 % de los pacientes tratados) (Shalit et al., 1989).

En el tratamiento de las úlceras por decúbito, la ciprofloxacina induce una respuesta clínica y erradicación bacteriana (88 % vs 69 % de las zonas afectadas de la piel) más elevada que la cefotaxima.

Ántrax

En la profilaxis postexposición al ántrax, la ciprofloxacina muestra una eficacia similar a la de la doxiciclina.

En un estudio, un grupo de monos (n=60), después de haber estado expuestos a esporas de *Bacillus anthracis* por vía inhalatoria, fueron aleatoriamente asignados a recibir un antibiótico (ciprofloxacina, doxiciclina o penicilina G), un placebo (solución salina), o dos dosis de la vacuna para el ántrax. Tras el tratamiento, los monos que murieron a causa de la infección fueron: ninguno en el grupo (n=9) tratado con doxiciclina y vacuna, 1 en el grupo (n=9) ciprofloxacina, 1 en el grupo (n=10) doxiciclina, 3 en el grupo (n=10) penicilina G procaína, 8 en el grupo (n=10) solo con vacuna, 9 en el grupo (n=10) placebo (Friedlander et al., 1993).

Diarrea

La ciprofloxacina es eficaz en el tratamiento de manifestaciones agudas de diarrea provocadas por *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Aeromonas* (90 % de los pacientes); se han observado recaídas en infecciones por *Campylobacter* y *Salmonella* (20-25 %) (Nethwani, Wood, 1992).

En los países desarrollados, las quinolonas son los fármacos más utilizados en el tratamiento de la diarrea aguda grave; en caso de gastroenteritis de origen indeterminado, varios estudios han demostrado su eficacia (norfloxacina y ciprofloxacina son las moléculas más probadas) en reducir la duración de los síntomas asociados con la patología en 24-36 horas (ISF, 2000).

En caso de diarrea del viajero, el uso de una fluoroquinolona, como ciprofloxacina, por 1-3 días debe limitarse a aquellos casos en los que la diarrea sea moderada o grave, persistente (más de 3 días) y esté asociada con sangre en las heces o fiebre (Dupont, 2006).

Febre tifoidea

La ciprofloxacina determina una respuesta clínica completa en pacientes afectados por fiebre tifoidea (100%); no provoca la aparición de recaídas ni de portadores crónicos; es activa en erradicar el estado de portador en portadores crónicos del bacilo de la fiebre tifoidea (Nethwani, Wood, 1992).

Osteomielitis

La ciprofloxacina es eficaz en el tratamiento de la osteomielitis inducida tanto por bacterias Gram-negativas (80% de los pacientes) como Gram-positivas (75-90% de los pacientes), con excepción de *S. aureus* (Dellamonica et al., 1989).

Actividad antitumoral

Gracias al mecanismo de su acción bactericida, es decir, a la inhibición de la topoisomerasa II, enzima responsable de las alteraciones en la estructura tridimensional del ADN durante la replicación, transcripción y condensación de la cromatina, la ciprofloxacina puede inducir la detención del ciclo celular y la apoptosis de las células tumorales. Su eficacia ha sido confirmada en varios estudios in vitro realizados sobre líneas celulares tumorales y es particularmente alta contra el cáncer de pulmón no microcítico debido a la acumulación de ciprofloxacina en el pulmón después de su administración intravenosa (Kloskowski et al., 2010).

Resistencia

La resistencia a la ciprofloxacina probablemente está relacionada con fenómenos de mutación de la topoisomerasa II o con una variación en la permeabilidad de la membrana celular (Hooper, Wolfson, 1991).

Puede presentarse resistencia cruzada entre los quinolones.

La mayoría de las bacterias anaerobias son resistentes a la ciprofloxacina (Terp, Rybak, 1987).

También son resistentes: *Chlamydia trachomatis*; *P. cepacia*, *P. maltophilia*; algunas cepas de *N. gonorrhoeae*, *P. aeruginosa* y *S. aureus* (principalmente meticilino-resistente).

La resistencia a *P. aeruginosa* y *S. aureus* parece estar reducida, in vitro, por fármacos capaces de aumentar la permeabilidad celular (sodio desoxicólico, tobramicina, amilorida, sulfadiazina y ácido p-aminobenzoico) (Michael et al., 1993).

La resistencia a los quinolones por parte de *Campylobacter* spp. se ha difundido desde principios de los años 80; más recientemente, se han aislado cepas de *Salmonella*, en el contexto de bacteriemias, que presentan una disminuida sensibilidad a los efectos de los quinolones (ISF, 2000).

Farmacocinética

Tras la administración oral, la ciprofloxacina se absorbe a nivel del tracto gastrointestinal. La presencia de alimentos en el estómago tiende a retrasar el pico plasmático.

Biodisponibilidad: 60-70%.

Pico plasmático: 1,18 mg/L (dosis de 250 mg); 2,15 mg/L (dosis de 500 mg); 2,71 mg/L (dosis de 750 mg).

Tiempo hasta el pico plasmático: 1-2 horas.

La biodisponibilidad es mayor en pacientes de edad avanzada en comparación con los más jóvenes (72% vs 58%). Como resultado, se observan valores más elevados tanto en el pico plasmático como en el AUC en pacientes mayores de 64 años (incremento del 30 al 140%), tanto tras la administración única como múltiple (Ljungberg, Nilsson-Ehle, 1989).

Tras la administración intravenosa, el pico plasmático alcanza 4,28 mg/L (dosis de 200 mg).

Unión a proteínas séricas: 20-40%.

Volumen de distribución en estado estacionario: 1,7-5,0 L/kg.

La ciprofloxacina se distribuye en el tejido pulmonar, la mucosa bronquial, el exudado pleural y el esputo en concentraciones superiores al valor de la CMI para numerosos patógenos.

Se alcanzan concentraciones terapéuticas de fluoroquinolonas en el hígado, la vesícula biliar, la bilis (con concentraciones 10 veces superiores a las plasmáticas) y el fluido pancreático; en la región pélvica (1,3-3,7 veces la concentración plasmática); en el tejido prostático (2-10 veces la concentración plasmática); en el hueso; en el líquido peritoneal; en el ojo, específicamente en la cámara anterior y en el humor acuoso; y en el líquido cefalorraquídeo.

Las concentraciones de ciprofloxacina en el líquido cefalorraquídeo son suficientes para el tratamiento de la meningitis por *Enterobacter*, pero no para la causada por *Pseudomonas* o *Staphylococcus* (Vance-Bryan et al., 1990).

La ciprofloxacina atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

La ciprofloxacina se metaboliza en *desetileno-ciprofloxacina*, *sulfo-ciprofloxacina* (metabolito principal en heces), *oxo-ciprofloxacina* (metabolito principal en orina) y *formil-ciprofloxacina*.

Vida media: 3-4 horas, con tendencia a aumentar en pacientes de edad avanzada.

Clearance: 26,6-86 L/h.

Clearance renal: 14,7-28,6 L/h, representando aproximadamente el 60-70% del clearance total.

Los valores de clearance tienden a disminuir en pacientes de edad avanzada.

La ciprofloxacina se excreta por vía renal (filtración glomerular y secreción tubular) y, en aproximadamente un tercio, por vía hepática y fecal.

El fármaco se elimina casi completamente en 24 horas: aproximadamente el 40-50% de la dosis oral y el 70% de la dosis intravenosa se eliminan en la orina en forma inalterada; aproximadamente el 15% y el 10%, respectivamente, como metabolitos. Aproximadamente el 20-35% de la dosis oral y el 15% de la dosis intravenosa se eliminan en las heces en un período de 5 días.

Los parámetros farmacocinéticos varían en caso de insuficiencia renal: la vida media aumenta (hasta duplicarse), así como el pico plasmático y los valores de AUC (Vance-Bryan et al., 1990).

La diálisis elimina menos del 2% del fármaco del plasma en 4 horas.

Clasificación

Fórmula molecular

$C_{17}H_{18}FN_3O_3$

Peso molecular

331.35

Código atc

J01MA02

Bibliografía

Abou-Auda H.S. et al., Biopharm. Drug Dispos., 2008, 29 (1), 29.

Adverse drug reaction bulletin, 2000, 135, 539.

Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA, Nota Informativa – Fluoroquinolonas para uso sistémico e inhalado: riesgo de aneurisma y disección aórtica, 2018, October 26 https://www.aifa.gov.it/documents/20142/632048/Fluoroquinolones-DHPC_23.10.2018.pdf/696c1b7f-3fe9-d444-d52a-1a17d42ac15c (consulted: November 2019).

Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA, Nota Informativa – Antibióticos quinolonas y fluoroquinolonas para uso sistémico e inhalado: riesgo de efectos adversos discapacitantes, duraderos y potencialmente permanentes, y restricciones de uso, 2019, April 8 <http://www.aifa.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-fluorochinoloni-08042019>.

Akinleye M.O. et al., Nig. Q. J. Hosp. Med., 2007, 17 (1), 53.

Avent C.K. et al., Am. J. Med., 1988, 85 (3), 452.

Bauer L.A. et al., Antimicrob. Agents Chemother., 2005, 49 (4), 1649.

Bollettino d'Informazione sui Farmaci, 2009, 2, 81.

Boesler B. et al., Z. Gastroenterol., 2009, 47 (5), 429.

Brouwers E.E. et al., Clin. Drug Investig., 2009, 29 (1), 59.

Carbon C., Drugs, 1993, 45 (Suppl. 3), 91.

Chopra N. et al., J. Urol., 2000, 164, 438.

Corrao G. et al., Drug Saf., 2006, 29, 889.

Cox C.E., Am. J. Med., 1989, 87 (Suppl. 5A), 252S.

Dalle J.H. et al., J. Pediatr. Hematol. Oncol., 2002, 24 (4), 321.

Daneman N. et al., BMJ Open, 2015, 5 (11), e010077.

Dellamonica P. et al., Eur. J. Microbiol. Infect Dis., 1989, 12, 1024.

Deppermann K.M., Lode H., Drugs, 1993, 45 (Suppl.), 63.

Doctor, 2002, 14, 18.

Doctor, 2003, 5, 18.

Drug Ther. Bull., 1994, 3, 77.

Drug Ther. Bull., 1998, 4, 30.

Dupont H.L., Drugs, 2006, 66, 303.

European Medicines Agency – EMA, EMA/668915/2018, 2018, October 5
https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-restrictions-use_en.pdf (consulted: October 2018).

European Medicines Agency – EMA, 2018a, EMA/795349/2018, 2018, November 16.

Fan-Harvard P. et al., *Ann. Pharmacother.*, 1994, 28 (7-8), 869.

Fass R.J., *Antimicrob Agents Chemother.*, 1987, 31, 148.

Food and Drug Administration – FDA, FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes, 2018, July 10
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm611032.htm> (consulted: August 2018).

Friedlander A.M. et al., *J. Infect. Dis.*, 1993, 167, 1239.

Friedman J., Polifka J., *Teratogenic effects of drugs: a resource for clinicians (TERIS)*. Baltimore, Maryland: Johns Hopkins University Press, 2000, 149.

Furet Y.X., Pechere J.C., *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis.*, 1991, 10, 249.

Garbis H. et al., Elsevier, 2001, 58.

Grabe M. et al., *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 1987, 6, 11.

Granfors M.T. et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2004, 76 (6), 598.

Grossaman A. et al., *Drug Invest*, 1994, 8 (2), 110.

Haller I., *Antimicrob. Ag. Chem.*, 1985, 28, 663.

Haller I., *Arzneim-Forsch*, 1986, 36, 226.

Hedaya M.A. et al., *Biopharm. Drug Dispos.*, 2006, 27 (2), 103.

Herrlin K. et al., *Lancet*, 2000, 356 (9247), 2069.

Hooper D.C., Wolfson J.S., *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 384.

How P.P. et al., *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, 2 (6), 1235.

Ilo C.E. et al., *Am. J. Ther.*, 2008, 15 (5), 419.

Informazioni sui farmaci, 2000, 4, 96.

Informazioni sui farmaci, 2009, 4, 93.

Iqbal Z. et al., *Clin. Drug Investig.*, 2009, 29 (4), 275.

Job M.L. et al., *Ther. Drug Monitor.*, 1994, 16, 427.

Jokinen M.J. et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2003, 58 (10), 653.

Kamali F. et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1993, 44 (4), 365.

Kaye C.M., Nicholls B., *Clin. Pharmacokinet.*, 2000, 39 (4), 243.

Kays M.B. et al., *Am. J. Kidney Dis.*, 2003, 42 (6), 1253.

Kehana L.M., Spino M., DICP Ann. Pharmacother., 1991, 25, 919.

Kim J. et al., Drug Metab. Pharmacokinet., 2009, 24 (2), 167.

Kim S.H. et al., Chemotherapy, 2009, 55 (4), 207.

Kimura I. et al., Phytother. Res., 1999, 13 (6), 484.

Klietmann W. et al., Arzneim-Forsch, 1987, 37, 661.

Kloskowski T. et al., Pulm. Pharmacol. Ther., 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20211752>

Kushner J.M. et al., Ann. Pharmacother., 2001, 35, 1194.

Labbé L., Turgeon J., Clin. Pharmacokinet., 1999, 37 (5), 361.

Landersdorfer C.B. et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 2010, 69 (2), 167.

Lawrence J.W. et al., J. Cell. Biochem., 1993, 51, 165.

Lee C.C. et al., JAMA Intern. Med., 2015, 175 (11), 1839.

LeMaire S.A. et al., JAMA Surg. 2018, 153 (9), e181804.

Lin G. et al., J. Toxicol. Clin. Toxicol., 2004, 42 (3), 295.

Ljungberg B., Nilsson-Ehle I., Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1989, 8, 515.

Loebstein R. et al., Antimic. Agents Chem., 1998, 42, 1336.

Maggiolo F. et al., Drugs Exp. Clin. Res., 1991, 17 (9), 451.

Marcelín-Jiménez G. et al., Clin. Drug Investig., 2006, 26 (6), 323.

Marchbanks C.R., Pharmacotherapy, 1993, 13(2 Pt 2), 23S.

McLellan R.A. et al., Drug Metab. Dispos., 1996, 24 (10), 1134.

Michael R. et al., J. Pharmacy Pharmacol., 1993, 45, 171.

Muzi F. et al., Transplant Proc., 2007, 39, 1673.

Nethwani D., Wood M.J., J. Hosp. Infect, 1992, 22, 181.

Newsom S.W.B. et al., J. Antimicrob. Chemother., 1986, 18 (Supp. D), 111.

Ohnishi M. et al., Biol. Pharm. Bull., 2009, 32 (6), 1080.

Owens R.C. Jr., Drugs, 2004, 64 (10), 1091.

Owens R.C. Jr, Nolin T.D., Clin. Infect. Dis., 2006, 43 (12), 1603.

Pápai K. et al., J. Pharm. Biomed. Anal., 2010, 52 (1), 37.

Pasternak B. et al., BMJ, 2018, 360, k678.

Penning-van Beest F.J. et al., J. Thromb. Haemost., 2008, 6(2), 284.

Polk R.E. et al., J. Antimicrob. Chemother., 1989, 33, 1841.

Ponnusamy K. et al., Scand. J. Infect. Dis., 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20380543>

Raoul J.M. et al., Biochem. Pharmacol., 2007, 74 (4), 639.

Sahai J. et al., Clin. Pharmacol. Ther., 1993, 53 (3), 292.

Sawant R.D., Can. J. Clin. Pharmacol., 2009, 16 (1), e78.

Schaefer C. et al., Eur. J. Obst. Gyn. Repr. Biol., 1996, 69, 83.

Shalit I. et al., J. Antimicrob. Chemother., 1989, 33, 593.

Sohn D.W. et al., Int. J. Antimicrob. Agents, 2009, 34 (3), 215.

Sosntein S.A., Burnham J.C., Diagnostic Microbiol. Infect. Dis., 1993, 16, 227.

Sv N. et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 2003, 28 (4), 253.

Tabak M. et al., FEMS Microbiol. Lett., 2009, 301 (1), 69.

Tanimura H et al., Arzneim-Forsch., 1986, 36, 1417.

Terp D.K., Rybay M.J., Drug Intell. Clin. Pharm., 1987, 21, 568.

The Medical Letter, 1999, 22, 95.

The Medical Letter, 2001, 23, 99.

The Medical Letter, 2002, 10, 43.

The Medical letter, 2008, 18, 71.

Thys J.P. et al., Eur J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1991, 10, 304.

Vance-Bryan K. et al., Clin. Pharmacokinet., 1990, 19, 434.

van den Berg F.P. et al., Ann. Vasc. Surg., 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19892516>

Varon E., Med. Mal. Infect., 2009, 39 (7-8), 432.

Washington C. et al., Am. J. Health Syst. Pharm., 2006, 63 (7), 653.

Washington C. et al., J. Clin. Pharmacol., 2007, 47 (10), 1320.

Winstanley T.G. et al., J. Antimicrob. Chemother, 1997, 40, 591.