

Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí
Facultad de Ciencias Médicas
Carrera de Medicina

Asignatura

Cirugía

Curso:

Octavo Semestre "C"

Título:

Uso de ciprofloxacina como terapia antimicrobiana en infecciones intraabdominales complicadas

Autores:

Cedeño Tumbaco Paúl Alexander

Intriago Barreto Coraima Daniela

Mera Cedeño Gema Lorena

Moreira Basurto Emily Yadira

Zambrano Rodríguez Héctor Otilio

Fecha: 23/07/2022

Manta – Manabí – Ecuador



Uleam
UNIVERSIDAD LAICA
ELOY ALFARO DE MANABÍ

**Fisiopatología
& Diagnóstico Médico**

Uso de ciprofloxacina como terapia antimicrobiana en infecciones intraabdominales complicadas

Use of ciprofloxacin in complicated intra-abdominal infections

Dr. Navas Ortega Manuel Alejandro, drnygma@gmail.com

Cedeño Tumbaco Paúl Alexander, paulcede22@gmail.com

Intriago Barreto Coraima Daniela, intriagocoraima@gmail.com

Mera Cedeño Gema Lorena, gema.lmc2@gmail.com

Moreira Basurto Emily Yadira, emilymor18@gmail.com

Zambrano Rodríguez Héctor Otilio, hector20181997@gmail.com

Resumen

La infección intraabdominal (IAI) es una emergencia quirúrgica común y se ha informado como una de las principales causas de muerte no traumática en los departamentos de emergencia de todo el mundo.

Las piedras angulares del tratamiento eficaz de las IAI son el reconocimiento temprano, el control adecuado de la fuente y la terapia antimicrobiana adecuada. La reanimación inmediata de los pacientes con sepsis en curso es de suma importancia. Actualmente la ciprofloxacina es un agente antibiótico de la clase de las fluoroquinolonas la cual cuenta con la aprobación de la FDA para tratar infecciones del tracto urinario, del tracto genital, infecciones gastrointestinales y de las vías respiratorias bajas.

Haciendo hincapié a las infecciones intraabdominales complicadas, la ciprofloxacina ha dejado de ser considerada una opción adecuada como tratamiento de primera línea en diversas regiones geográficas debido al incremento en la prevalencia de la resistencia antimicrobiana, lo cual puede estar relacionado a su uso indiscriminado de forma empírica para tratar infecciones gastrointestinales y urinarias, principalmente en poblaciones donde la venta de estos fármacos no está controlada.

Palabras claves: ciprofloxacina, infecciones intraabdominales complicadas, resistencia, terapia antimicrobiana.

Abstract

Intra-abdominal infection (IAI) is a common surgical emergency and has been reported as a leading cause of non-traumatic death in emergency departments worldwide.

The cornerstones of effective treatment of IAIs are early recognition, adequate source control, and appropriate antimicrobial therapy. Immediate resuscitation of patients with ongoing sepsis is of utmost importance. Currently ciprofloxacin is an antibiotic agent of the fluoroquinolone class which has FDA approval to treat urinary tract infections, genital tract infections, gastrointestinal infections and lower respiratory tract infections.

With emphasis on complicated intra-abdominal infections, ciprofloxacin is no longer considered an adequate option as first-line treatment in several geographic regions due to the increase in the prevalence of antimicrobial resistance, which may be related to its indiscriminate empirical use to treat gastrointestinal and urinary tract infections, mainly in populations where the sale of these drugs is not controlled.

Keywords: ciprofloxacin, complicated intra-abdominal infections, resistance, antimicrobial therapy.

Introducción

Las infecciones intraabdominales contienen varias entidades clínicas que van desde la apendicitis no complicada hasta la peritonitis fecal.¹ A su vez, éstas son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad que requieren tratamiento antibiótico.² Este tipo de infección ocurre después de una inflamación o cambios en el tracto gastrointestinal, ginecológico o urinario.³

Según Sartelli et al: "El diagnóstico clínico temprano, el control adecuado de la fuente para prevenir la infección en curso, la terapia antibiótica adecuada dictada por el paciente y los factores de riesgo de infección, y la reanimación oportuna en pacientes críticos es fundamental en el tratamiento de infecciones intraabdominales".⁵

Las fluoroquinolonas se han utilizado a menudo para el tratamiento de pacientes con infecciones intraabdominales, entre los cuales tenemos a la ciprofloxacina, un agente antibacteriano que, por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como su amplio espectro antimicrobiano, se utiliza en estos casos, ya sea solo o en combinación con un agente contra bacterias anaeróbicas como es el metronidazol.⁸

Debido al aumento en la resistencia de bacterias y la evidencia de efectos adversos, las decisiones sobre la prescripción de la ciprofloxacina para el tratamiento de cIAI deben ser meticulosas en cuanto a si las infecciones son intrahospitalarias, de cuidados intensivos o relacionadas con la comunidad, y a la información de susceptibilidad local y regional.⁵

Aunque se han realizado algunas revisiones sobre varios aspectos del uso de fluoroquinolonas en infecciones intraabdominales, se busca examinar más detalladamente la evidencia con respecto a la efectividad clínica y la rentabilidad del uso de la ciprofloxacina como terapia antimicrobiana en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas.⁸

Metodología

Se realizó un análisis de la información encontrada en sitios especializados de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y metaanálisis enfocada en el uso de ciprofloxacina para el tratamiento de infecciones intraabdominales.

La búsqueda se realizó principalmente en NCBI y en otros buscadores (MediGraphic, BMC, ScIELO, ScienceDirect, Wiley Online Library y Scholar Google). La búsqueda se realizó con los siguientes términos descriptores y calificadores: *ciprofloxacin current recommendations, mechanism of action, pharmacokinetics, benefits of ciprofloxacin.*

Se consideraron artículos publicados entre 2004 y 2022. Se incluyeron estudios de revisión, reportes de farmacocinética, propuestas de pautas terapéuticas, estudios retrospectivos observacionales y reportes clínicos.

Este documento pretende brindar información actualizada acerca de la administración de ciprofloxacina en infecciones intraabdominales complicadas.

Justificación

Con el paso de las décadas, la creciente resistencia que tenemos ante los antimicrobianos se ha vuelto una amenaza catastrófica para el mundo de la medicina y su personal de salud. Entre las principales razones están el uso incorrecto de antibióticos junto a un ineficaz control de las infecciones. Por este motivo surge la necesidad de nuevos sistemáticos enfocados en la terapia antibiótica para pacientes con infecciones intraabdominales correspondiente al área quirúrgica.

El abordaje inicia con antibióticos para las IAI suele ser de naturaleza empírica ya que se requiere un tratamiento inmediato en los pacientes que presentan sepsis abdominal, y los datos microbiológicos pueden requerir de un periodo aproximado 48 a 72 h antes de su disposición para un minucioso análisis. La elección de la antibioticoterapia empírica correcta es importante para la prevención de la morbilidad y la mortalidad innecesarias de las cIAI. Los

principales agentes patógenos responsables en las infecciones intraabdominales adquiridas son comúnmente parte de la flora gastrointestinal, entre ellos están las *enterobacterias*, los estreptococos y ciertos anaerobios.⁹

Desarrollo

La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (SIS-IDSA) en el año 2010 desarrolló pautas para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones intraabdominales complejas.¹⁰ Una de las alternativas consistía en el uso de ciprofloxacina en combinación con un agente contra bacterias anaeróbicas como es el metronidazol, esto debido a que la ciprofloxacina es un antibiótico bactericida de la clase de fármacos de las fluoroquinolonas, cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la replicación del ADN al inhibir la topoisomerasa y la girasa del ADN bacteriano. De la clase de las fluoroquinolonas, la ciprofloxacina es la más potente contra las bacterias bacilos gramnegativas (en particular, las Enterobacteriaceae como *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. y *Neisseria*). Además, es uno de los pocos antibióticos orales capaces de tratar las infecciones por *P. aeruginosa* y tiene eficacia contra algunas bacterias grampositivas¹⁴. Su excelente biodisponibilidad, la elevada penetración en los tejidos y fluidos abdominales y peritoneales, su disponibilidad para administrar por vía oral o intravenosa, su seguridad y su rentabilidad, son características que la convirtieron en una buena opción terapéutica para este tipo de infecciones.¹³

En un estudio publicado en el año 1996, se comparó el uso de la terapia secuencial IV/oral con ciprofloxacina y metronidazol con la terapia imipenem/cilastina para tratar infecciones de origen intraabdominales graves y complicadas. Se evaluaron 691 pacientes con una metodología doble ciego en tres puntos: ciprofloxacina y metronidazol IV; ciprofloxacina y metronidazol IV/oral; o imipenem/cilastatina, en donde se determinó que el tratamiento fue exitoso para el 84% de los pacientes tratados con ciprofloxacina y metronidazol IV, 86% de los tratados con ciprofloxacina y metronidazol IV/vía oral y 81% de los tratados con imipenem/cilastatina IV, los fracasos terapéuticos de los pacientes que recibieron imipenem IV se debieron en mayor medida a la persistencia de infecciones por microorganismos gramnegativos, concluyendo

así que la terapia en combinación de ciprofloxacina y metronidazol por vía IV y oral fue estadísticamente efectiva y equivalente en términos de desenlace clínico.¹³

El régimen ciprofloxacino y metronidazol se recomendaba sobre todo para pacientes con una condición estable, que no se encuentran graves y sin factores de riesgo asociados con BLEE (betalactamasa de espectro extendido) que corresponden a la resistencia microbiana más común.¹⁰ La dosis inicial recomendada de la Ciprofloxacina es de 400 mg IV cada 12 horas acompañada con la administración de Metronidazol de 500 mg cada 6 horas. Cuando el paciente puede tolerar por vía oral la medicación, se administra ciprofloxacina 500 mg por vía oral cada 12 horas en combinación con metronidazol.⁹

Según el artículo titulado “Uso de la Ciprofloxacina en el tratamiento de pacientes hospitalizados con infecciones intraabdominales”, publicado en el año 2006 esta terapia antimicrobiana continuaba siendo una opción efectiva y rentable para el tratamiento de este tipo de infecciones intraabdominales.

Actualmente, la ciprofloxacina cuenta con la aprobación de la FDA únicamente para tratar infecciones del tracto urinario, infecciones de transmisión sexual (gonorrea y chancroide), infecciones de la piel, los huesos y las articulaciones, prostatitis, fiebre tifoidea, infecciones gastrointestinales e infecciones del tracto respiratorio inferior, ántrax, peste y salmonelosis.¹⁴ Asimismo, es considerada una opción adecuada como terapia antimicrobiana en pacientes que presentan infecciones mixtas o con factores predisponentes a infecciones por organismos gramnegativos.

Sin embargo, haciendo hincapié al manejo antimicrobiano de las infecciones intraabdominales graves, la ciprofloxacina ya no es considerada una opción adecuada como tratamiento de primera línea en diversas regiones geográficas, debido al incremento en la prevalencia de la resistencia antimicrobiana y más específicamente al grupo farmacológico de fluoroquinolonas. Además, en los últimos años se ha observado una tendencia anual en aumento de resistencia a E coli llegando a ser más del 30% para el

último año, la recomendación actual según la literatura es utilizarse en instituciones con tasas de resistencia menores del 10%.⁷

No obstante, en muchas prácticas actuales, las fluoroquinolonas siguen estando disponibles para pacientes que presentan alergia a los betalactámicos, con infecciones intraabdominales leves.⁹

En Japón, en el año 2018, se elaboró un estudio descriptivo y multicéntrico de 26 centros médicos alrededor de todo el país durante un año, titulado “Susceptibilidad antimicrobiana de patógenos comunes aislados de infecciones intraabdominales postoperatorias en Japón”, en donde se demostró una baja tasa de susceptibilidad de la ciprofloxacina para cubrir E.coli y bacterias con B-lactamasa de espectro extendido (BLEE). En contraste, los carbapenemes, piperacilina/tazobactam, cefamicinas/oxacefem, aminoglucósidos y tigeciclina tienen una alta actividad contra E. coli y BLEE.¹¹

En Argentina 2016, se elaboró un estudio descriptivo retrospectivo-prospectivo por dos años, titulado “Sensibilidad antimicrobiana de bacilos gramnegativos de infecciones intraabdominales de la comunidad en un hospital de la ciudad de Buenos Aires, Argentina”; en donde se obtuvo un aislamiento monomicrobiano en el 49% de los casos. Del total, se aislaron 90 (65%) bacilos gramnegativos y 48 (38%) cocos grampositivos. Las especies de bacilos gramnegativos más frecuentemente observadas fueron: Escherichia coli 76%, Klebsiella pneumoniae 8%, Pseudomona aeruginosa 7% y Enterobacter spp. 6%. E. coli y K. pneumoniae mostraron un elevado porcentaje de cepas resistentes a ciprofloxacino, 37% y 29%, respectivamente.¹¹

De acuerdo a un estudio realizado en el hospital de Cajamarca en el año 2019, con una población de 61 pacientes, de los cuales, 57 de ellos recibieron ciprofloxacino en combinación metronidazol, de estos pacientes, 26 de ellos (46% de la población) desarrollaron infección del sitio quirúrgico. Por lo tanto, se determina que aumentó la tasa de ISO en pacientes tratados empíricamente con ciprofloxacino más metronidazol, que con otros antibióticos.¹¹

Asimismo, en estudios realizados en diversos países de Latinoamérica como Perú y Colombia, se concluyó una marcada resistencia antibiótica frente a bacilos gramnegativos de IIA adquiridas en comunidad, principalmente a ciprofloxacino y ampicilina/sulbactam.¹¹

De acuerdo a la ficha farmacológica publicada por el Ministerio de sanidad, política social e igualdad española en el año 2021, la resistencia in-vitro frente a ciprofloxacino se adquiere por medio de un proceso por etapas, mediante mutaciones en los lugares diana de la ADN girasa y la topoisomerasa IV. El grado de resistencia cruzada entre ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas es variable. Puede que las mutaciones únicas no produzcan resistencia clínica, pero por lo general, las mutaciones múltiples sí producen resistencia clínica a muchos o todos los principios activos de la clase.¹²

La impermeabilidad y/o la resistencia por un mecanismo de bombeo de eflujo del principio activo pueden tener un efecto variable en la sensibilidad a las fluoroquinolonas, las cuales dependen de las propiedades fisicoquímicas de cada principio activo dentro de la clase y de la afinidad de los sistemas de transporte por cada principio activo. Todos los mecanismos de resistencia in-vitro suelen observarse en las cepas clínicas. Los mecanismos de resistencia que desactivan otros antibióticos, como las barreras de penetración (frecuentes en *Pseudomonas aeruginosa*) y los mecanismos de eflujo pueden afectar a la sensibilidad al ciprofloxacino. Se ha notificado una resistencia mediada por plásmidos, codificada por genes QNR.¹²

Además, se incluye que la resistencia a este medicamento puede deberse a su uso indiscriminado de forma empírica para tratar infecciones gastrointestinales y urinarias, principalmente en poblaciones donde la venta de este fármaco no está controlada.

Como último dato por destacar, en junio del 2022, de acuerdo a la base de datos de eventos adversos de la OMS, se han demostrado diversas alteraciones del sistema nervioso que representan casi el 10% (17,968 EAs) de todos aquellos provocados por ciprofloxacina; entre las manifestaciones clínicas se encuentran: mareos, dolor de cabeza, somnolencia, trastornos del equilibrio

o del habla y confusión. En consecuencia, Arcsa informa que Laboratorios Siegfried S.A., ha iniciado el proceso de retiro de mercado del medicamento PROFLOX 500 mg Tabletas.⁶

Conclusiones

- ✓ Las infecciones intraabdominales son la segunda causa principal de muerte relacionada con infecciones en la UCI. El manejo adecuado de estas infecciones ha evolucionado significativamente gracias a los avances en la atención de apoyo y las terapias antibacterianas de los pacientes en cuidados intensivos.
- ✓ El uso indebido de antibióticos y la prescripción inadecuada se asocian con una mayor resistencia bacteriana sumándose la gran cantidad de reacciones adversas que podrían desarrollarse, han influenciado en la prescripción de las fluoroquinolonas como la ciprofloxacina para el tratamiento de las infecciones intraabdominales. En la actualidad, la ciprofloxacina cuenta con el consentimiento de la FDA de manera exclusiva para tratar infecciones del tracto urinario, del trato genital, infecciones gastrointestinales, y del tracto respiratorio inferior.
- ✓ La ciprofloxacina ya no es considerada una opción adecuada como tratamiento de primera línea en diversas regiones geográficas, debido al incremento en la prevalencia de la resistencia antimicrobiana. Sin embargo, en muchas prácticas actuales, las fluoroquinolonas siguen estando vigentes para pacientes que presentan alergia a los betalactámicos, con infecciones intraabdominales leves.
- ✓ La ciprofloxacina genera efectos adversos como: mareos, cefalea, somnolencia, trastornos del equilibrio o del habla y confusión. En consecuencia, Arcsa anuncia que el Laboratorios Siegfried S.A., ha iniciado el proceso de clausura de mercado del medicamento PROFLOX 500 mg Tabletas.

Recomendaciones

- Los profesionales de la salud deben proporcionar específica atención al cumplimiento de las directrices pertinentes y ser conscientes de los motivos de salud pública que puede ocasionar.
- Se recomienda a los farmacéuticas que examinen continuamente los medicamentos utilizando metodologías avanzadas de dispensación de datos de pacientes, debido a las bajas tasas de desempeño o contradicciones de estas.
- Considerar el uso prolongado de aminoglucósidos en combinación con metronidazol con etiología infecciosa intraabdominal complicada. Se necesita más investigación para rastrear las variables
- Realizar estudios prospectivos comparando Infección en Sitio Operatorio en pacientes tratados con ciprofloxacino + metronidazol en comparación con otros antibióticos. Además de conocer su ocurrencia, también es estadísticamente significativa.
- Promover el cultivo de antibiogramas en el contexto de infecciones intraabdominales complicadas ya que estas representan un estado patológico de alta prevalencia. Ayudará a elegir la terapia antibiótica más eficaz.
- Tener en cuenta que los aminoglucósidos y las penicilinas de espectro extendido en combinación con los inhibidores de betalactamasas en infecciones intraabdominales complejas son una causa de apendicitis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avkan-Oğuz V, Baykam N, Sökmen S, Güner R, Agalar F, Alp E, Doğrul A, Turhan Ö, Ağalar C, Kurtaran B, Geçim İE, Özaras R, Yılmaz G, Akbulut A, Koksal İ. Recommendations for intra-abdominal infections consensus report. *Ulus Cerrahi Derg.* 2016 Dec 1;32(4):306-321. doi: 10.5152/UCD.2016.3688. PMID: 28149134; PMCID: PMC5245729.
2. Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, et al. Manejo de infecciones intraabdominales: recomendaciones de la conferencia de consenso WSES 2016. *Cirugía Emergente Mundial J.* 2017;12:22.
3. Baron Barshak M. Enfoque antimicrobiano para las infecciones intraabdominales en adultos. En: Post TW, ed. Actualizado . Waltham (MA): actualizado; 2019 : www.uptodate.com .
4. Avkan-Oguz V. Recomendaciones para el informe de consenso de infecciones intraabdominales. *Revista turca de cirugía.* 2016;32(4).
5. Grey C, Loshak H. Fluoroquinolonas para infecciones intraabdominales: una revisión de la eficacia clínica, la rentabilidad y las pautas [Internet]. Ottawa (ON): Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud; 25 de abril de 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544685/>
6. *CIPROFLOXACINA: POSIBLES REACCIONES ADVERSAS DEL SISTEMA NERVIOSO.* (n.d.). Gob.Ec. Retrieved July 23, 2022, from <https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2022/07/NOTA-INFORMATIVA-PROFLOX-CIPROFLOXACINA.pdf>
7. Cardona Botero, D. A. (n.d.). *Perfil microbiológico y patrones de resistencia antibiótica en peritonitis 2ria y 3ria del Hospital Universitario de la Samaritana.* Edu.Co. Retrieved July 23, 2022, from <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/62376/1094895783..2018.pdf?sequence=1>
8. Falagas, M. E., Matthaiou, D. K., & Bliziotis, I. A. (2007). Systematic review: fluoroquinolones for the treatment of intra-abdominal surgical infections:

SYSTEMATIC REVIEW: FLUOROQUINOLONAS EN INTRA-
ABDOMINAL SURGICAL INFECTIONS. *Alimentary Pharmacology &
Therapeutics*, 25(2), 123–131. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03154.x>

9. Sartelli, M., Chichom-Mefire, A., Labricciosa, F. M., Hardcastle, T., Abu-Zidan, F. M., Adesunkanmi, A. K., Ansaloni, L., Bala, M., Balogh, Z. J., Beltrán, M. A., Ben-Ishay, O., Biffi, W. L., Birindelli, A., Cainzos, M. A., Catalini, G., Ceresoli, M., Che Jusoh, A., Chiara, O., Coccolini, F., ... Catena, F. (2017). The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World Journal of Emergency Surgery*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0141-6>
10. Sartelli, M., Catena, F., Coccolini, F., & Pinna, A. D. (2012). Antimicrobial management of intra-abdominal infections: literature's guidelines. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 18(9), 865–871. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i9.865>
11. De Medicina, F., Académica, E., De, P., Humana, M., Optar El Título, P., Cirujano, M., Alva, G., Ulises, M., Glenn, M. C., & Gutiérrez, D. (n.d.). *UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA*. Edu.Pe. Retrieved July 23, 2022, from https://repositorio.unc.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14074/3849/T016_72210496_T.pdf?sequence=1&isAllowed=y
12. Aemps.Es. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, mayo, 2021, from https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62765/62765_ft.pdf
13. *Uso de la Ciprofloxacina en el tratamiento de pacientes hospitalizados con infecciones intraabdominales*. (n.d.). Intramed.net. Retrieved July 23, 2022, from <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=42695>
14. Thai, T., Salisbury, B. H., & Zito, P. M. (2022). Ciprofloxacin. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

15. Davis, R., Markham, A., & Balfour, J. A. (1996). Ciprofloxacin: An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability. *Drugs*, 51(6), 1019–1074. <https://doi.org/10.2165/00003495-199651060-00010>
16. Bunces-Orellana, O., Arevalo-Vidal, E., Bustos-Galarza, K., Ferrín-Viteri, M., Oleas, R., Baquerizo-Burgos, J., & Puga-Tejada, M. (2020). Carbapenems versus ciprofloxacin/metronidazole for decreasing complications and hospital stay following complicated acute appendicitis surgery: A prospective cohort in an Ecuadorian population. *Cirugía y Cirujanos*, 88(3), 297–305. <https://doi.org/10.24875/CIRU.19001275>
17. Silva-Nunes, J., & Cardoso, T. (2019). Intra-abdominal infections: the role of different classifications on the selection of the best antibiotic treatment. *BMC Infectious Diseases*, 19(1), 980. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4604-0>