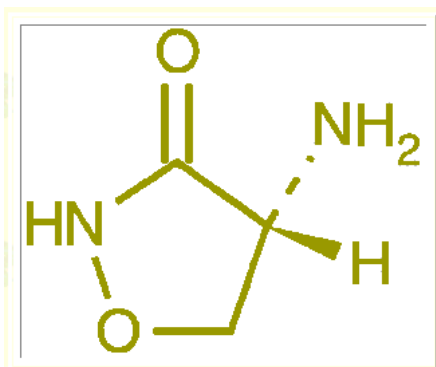


CICLOSERINA

INTRODUCCIÓN

Es un antibiótico análogo estructural del aminoácido d-alanina. Es activo in vitro e in vivo contra *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* y algunas cepas de *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. avium*, *M. smegmatis* y *M. intracelular*. Es también activo contra algunas bacterias gram-positivas y gram-negativas incluyendo *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* y *Escherichia coli*.

La resistencia de algunas cepas de *M. tuberculosis* se puede prevenir o demorar si la cicloserina es combinada con otros agentes antituberculosos en el tratamiento de la enfermedad.



MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibe la síntesis de la pared celular en organismos susceptibles por competición con d-alanina para la incorporación dentro de la pared celular bacteriana.

Es bacteriostático para organismos intra y extracelulares.

FARMACOCINÉTICA

- **Tiempo al pico plasmático:** 4 a 8 horas.
 - **Concentración inhibitoria mínima** para *M. tuberculosis* es 25 µg/ml.
 - **Absorción:** es rápidamente absorbido por vía oral. La absorción desde el tracto gastrointestinal es del 70-90%.
 - **Distribución:** es ampliamente distribuido dentro de los tejidos y fluidos del cuerpo. La concentración en el líquido cefalorraquídeo es del 50-80% en pacientes con meninges no inflamadas y del 80-100% en pacientes con meninges inflamadas. Atraviesa placenta y es distribuida dentro del líquido amniótico. No se une a proteínas plasmáticas.
 - **Metabolismo:** hepático 35%
 - **Excreción:** en pacientes con función renal normal el 60-70% de la dosis es excretada sin cambios en la orina por filtración glomerular dentro de las 72 horas. La máxima velocidad de excreción ocurre durante las primeras 2 a 6 horas.
- Excreción en leche materna: 0,6% . Por los potenciales efectos adversos en el lactante debería evaluarse en cada mujer la suspensión de la droga o del amamantamiento.
- Vida media de eliminación: 10-25 horas.
- Es dializable (hemodiálisis): sin embargo no está recomendado el suplemento post-diálisis.

USOS TERAPÉUTICOS

► Tratamiento de infección por *Mycobacterium tuberculosis* resistente a otras drogas de menor toxicidad. Posee sólo una moderada actividad contra *M. tuberculosis* y puede producir toxicidad del sistema nervioso central dosis dependiente. Debe ser usada junto a otras drogas para prevenir la resistencia.

DOSIS

Tuberculosis

Adultos: 250 mg c/12 horas las primeras dos semanas. La dosis usual es 500 mg a 750 mg dividida en dos tomas. También se puede calcular 15-20 mg/kg/día hasta 750 mg/día.

Niños: 10-20 mg/kg/día c/12 horas. Dosis máxima: 750 mg

Insuficiencia renal: la dosis debe ajustarse de acuerdo al grado de disfunción y a la concentración de cicloserina en sangre.

REACCIONES ADVERSAS

▪ **Sistema nervioso central:** Somnolencia, vértigo, cefalea, letargo, depresión, tremor, disartria, hiperreflexia, parestesia, nerviosismo, ansiedad, confusión, desorientación con pérdida de memoria, convulsiones, disturbios visuales, coma, cambios de la personalidad, psicosis, hiperirritabilidad y agresión.

Son los más frecuentes, parecen estar relacionados con la dosis, ocurren dentro de las dos primeras semanas de tratamiento en el 30% de los pacientes recibiendo 500 mg/día y desaparecen cuando la droga es suspendida. Pueden minimizarse si no se exceden concentraciones séricas de cicloserina de 30 mg/ml.

Los efectos neurotóxicos pueden ser aliviados con la administración concomitante de 100 a 300 mg de piridoxina dividido en dos dosis diarias.

▪ **Piel:** Raramente pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad (rash o fotosensibilidad).

▪ **Hígado:** Aumento de transaminasas séricas en pacientes con enfermedad hepática.

▪ **Efectos cardiovasculares:** Arritmias cardíacas que rápidamente desarrollan falla congestiva cardíaca en pacientes recibiendo 1000 a 1500 mg/día (raramente).

▪ **Otros:** Deficiencia de vitamina B12, ácido fólico, anemia megaloblástica y sideroblástica en pacientes recibiendo concomitantemente otros antituberculostáticos (raramente).

TERATOGENICIDAD

Según Food and Drug Administration: categoría C (podría causar anemia sideroblástica congénita).

CONTRAINDICACIONES

-Hipersensibilidad a la droga.

-Epilepsia.

-Depresión, ansiedad severa, psicosis.

-Insuficiencia renal severa.

-Consumo excesivo de alcohol.

PRECAUCIONES

Las concentraciones séricas de cicloserina deben ser determinadas semanalmente en pacientes que reciben más de 500 mg diarios, pacientes con insuficiencia renal, o con síntomas de toxicidad.

La dosis debe ser ajustada para mantener concentraciones séricas menores a 30 µg/ml.

INTERACCIONES

♦ Debe ser usada con precaución en pacientes que reciben etionamida e isoniazida por adición

de los efectos neurotóxicos.

◆Pacientes que reciben fenitoína y cicloserina deben ser observados, ya que la cicloserina inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína, siendo necesario en algunos casos la reducción de la dosis del anticonvulsivante.

◆El riesgo de convulsiones inducidas por cicloserina está aumentado con el excesivo consumo de etanol y en alcohólicos crónicos. En estos pacientes debe monitorearse las concentraciones séricas, la excreción renal y la función hepática. El mecanismo probable de la interacción sería la disminución del clearance de cicloserina.

ESTABILIDAD Y CONSERVACIÓN

La cicloserina se deteriora al absorber agua, y se destruye a pH ácido o neutro. Forma complejos con níquel y cobre, complejos débiles con zinc y cobalto y no se une a calcio y magnesio.

Las cápsulas deben ser almacenadas en envases herméticamente cerrados y a temperatura menor de 40 °C, preferentemente entre 15-30 °C.

PRESENTACIÓN Y COSTOS

Cápsulas de 250 mg, no existe suspensión o jarabe.

Actualmente no hay laboratorios nacionales que la produzcan o fraccionen, el Hospital la compra vía importación.

Precio por cápsula: \$ 0,75

NOVEDADES

Nueva formulación enzimática de Creón[®] cápsulas :

- lipasa 10000 UFIP
- amilasa 8000 UFIP
- proteasa: 600 UFIP

Bibliografía:

- 1.Medaxon, AHFS DI plus First DataBank, © 1999
- 2.Micromedex, Inc Volumen 101 1974-1999
- 3.Andriole A.T. : Current INFECTIOUS DISEASE drugs 1ª. Ed.. Philadelphia

Autoras: Farmacéuticas Norma Sberna y Mariel Pérez
Se agradece la revisión del Boletín a la Dra. Rosa Bologna.



AREA DE FARMACIA

cime@garrahan.gov.ar
Combate de los Pozos 1881. 1º piso
(C1245AAM) Ciudad de Buenos Aires
Tel. 43 08 43 00 interno: 1692