

TETRACICLINAS

Dr. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ,¹ Dr. JOSÉ GUNDIÁN GONZÁLEZ-PIÑERA,² Dr. JESÚS BARRETO PENÍE,³ Dra. NORA LIMALONSO,² Dr. ALEJANDRO AREU² y Dr. ARMANDO PARDO NÚÑEZ⁴

RESUMEN

Se hace una revisión actualizada acerca del tema de las tetraciclinas. Éstos han sido antibióticos ampliamente utilizados desde el comienzo de la era de la antibioticoterapia y mucho se pudiera escribir a propósito del uso, desuso y abuso de que han sido objeto los mismos. Se hace énfasis en el espectro antimicrobiano, algunos aspectos farmacológicos y usos clínicos; se hace un pequeño aparte para la doxiciclina.

Descriptores DeCs: TETRACICLINAS; DOXICICLINA/uso terapéutico; INFECCIONES POR CHLAMYDIA/quimioterapia.

HISTORIA

A finales de la década de los años cuarenta, y como resultado de la necesidad de nuevos y potentes antibióticos, se desarrollaron las primeras tetraciclinas obtenidas a partir de microorganismos (*Streptomyces*) presentes en muestras de suelos recogidos en diferentes partes del mundo.¹

En el año 1948 es donde aparece el primero de estos compuestos, la clortetraciclina, y se da a conocer 2 años más tarde la oxitetraciclina. A partir de este momento, e ininterrumpidamente, se logra como consecuencia de los avances en el terreno de la bioquímica, la síntesis de nuevas tetraciclinas, en el orden siguiente: tetraciclina, 1952; democlociclina, 1957; metaciclina, 1961; doxiciclina, 1966; minociclina, 1972 y limeciclina, 1976.

ORIGEN

Medicamento	Origen
Clortetraciclina	A partir del <i>Streptomyces aureofaciens</i> .
Oxitetraciclina	A partir del <i>Streptomyces rimosus</i> .

Medicamento
Tetraciclina

Democlociclina

Metaciclina
Doxiciclina
Minociclina
Limeciclina

Origen
Semisintético a partir de clortetraciclina
Mutación de una cepa de *S. aureofaciens*
Derivados semisintéticos

Las tetraciclinas son un gran grupo de fármacos con estructura química básica, actividad antimicrobiana y propiedades farmacológicas comunes. Los microorganismos resistentes a este grupo muestran resistencia cruzada amplia a todas las tetraciclinas.

A pesar de que pueden establecerse diferencias específicas (origen, estructura química) sus características generales, como mecanismo de acción, espectro, y otras, permite describirlas como un solo grupo.

ESTRUCTURA QUÍMICA

La nomenclatura genérica de estos compuestos se deriva de las sustituciones de 4 anillos en el núcleo hidronaftaceno (son derivados análogos de la naftaceno-carboxaneda policíclica) (fig.).

¹ Especialista de I Grado en Microbiología. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Médico Intensivista.

² Especialista de I Grado en Medicina Interna. Médico Intensivista.

³ Especialista de I Grado en Medicina Interna. Máster en Nutrición.

⁴ Especialista de II Grado en Medicina Interna. Asistente.

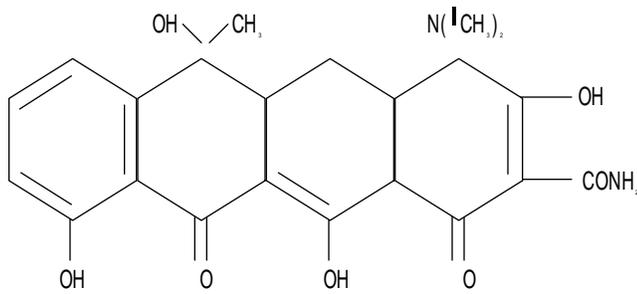


FIG. Fórmula estructural de las tetraciclinas.

Las tetraciclinas inhiben la síntesis de proteínas y son bacteriostáticas para muchas bacterias grampositivas y gramnegativas.² Actúan a nivel del ribosoma bacteriano, pero para que las mismas tengan acceso a éste es necesario su difusión pasiva por la membrana celular exterior a través de los poros hidrófilos, en el caso de la doxiciclina y la minociclina, que son más lipofílicas, pasan directamente por la doble capa de lípidos, pero en todos los casos se requiere de un segundo proceso dependiente de energía que transporta activamente todas las tetraciclinas a través de la membrana citoplasmática interna. Una vez en el interior de la célula bacteriana inhiben la síntesis de proteínas y se ligan a la subunidad 30S de los ribosomas, impiden el acceso del aminoacil RNAt al sitio aceptor del complejo RNAm-ribosoma, y esto tiene como consecuencia la no adición de aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento.

ESPECTRO ANTIMICROBIANO

En las dosis habituales las tetraciclinas producen *in vitro* un efecto bacteriostático. Sin embargo, en altas concentraciones el efecto bactericida es francamente logrado. En general se observa bastante similitud *in vitro* que *in vivo*.

En la farmacopea moderna las tetraciclinas son consideradas drogas principales en presencia de *Rickettsias*, *Micoplasmas* y *Chlamydia spp.* Así también pueden ser usadas preferencialmente con algunos bacilos gramnegativos como *Brucella*, *Haemophilus ducrey* y la *Pseudomona pseudomallei*, *Vibriones* y en afecciones producidas por *Borrelia*, también pueden ser útiles ante algunos parásitos como son amebas y *Enterobius vermicularis*. Como alternativa caben en el embate a ciertas Micobacterias atípicas y Actinomices.

Es ciertamente evidente la pérdida de susceptibilidad a las tetraciclinas por su uso indiscriminado. Por la

aparición de cepas resistentes, las tetraciclinas han perdido parte de su utilidad inicial. *Proteus spp.* y *Pseudomonas spp.* con frecuencia son resistentes: entre las bacterias coliformes, *Bacteroides*, *Pneumococos*, *Stafilococos*, *Streptococos Shigella spp.* y *Vibriones*, cada vez son más comunes las cepas resistentes a las tetraciclinas. En el caso de la minociclina es activa contra algunas cepas de *Stafilococos* que son resistentes a otras tetraciclinas.

Debemos tener en cuenta que con la incompleta absorción del fármaco por el tubo intestinal, se alcanzan grandes concentraciones locales, lo que lleva a disbacteriosis por el desequilibrio entre la disminución de las sensibles y rápido aumento de las resistentes, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Enterococos*, levaduras y principalmente *Staphilococcus aureus* pueden ocasionar trastornos diarreicos.

Entre todas, la doxiciclina en dosis de hasta 100 mg diarios ocasionaría menores trastornos intestinales.

La asociación con otros antibióticos no es feliz, hay verdaderos antagonismos con las penicilinas. En situaciones específicas como las brucelosis graves se usan simultáneamente con la estreptomocina y se logra buen resultado.^{3,4}

RESISTENCIA

La resistencia a la tetraciclina es mediada por plásmidos y es un rasgo inducible y transferible, o lo que es lo mismo, las bacterias se hacen resistentes sólo después de expuestas a la droga y son capaces de transmitir esta resistencia a otras bacterias mediante la transferencia plasmídica.

Uno de los más grandes problemas asociados con estos antibióticos ha sido el surgimiento de resistencia por mutación y selección durante la terapia. Los neumococos han ido incrementando la resistencia a las tetraciclinas, aunque ésta está actualmente entre el 5 y el 10 % y hasta el 20 % de resistencia en los *Streptococos beta hemolíticos*.³

FARMACOLOGÍA

Generalmente todas las tetraciclinas se absorben en el tracto gastrointestinal, fundamentalmente a nivel del estómago e intestino delgado superior, la absorción es menos completa a nivel del tracto intestinal inferior. La absorción aumenta en ayunas y se deteriora si se admi-

nistra con leche u otros productos lácteos, geles de hidróxido del aluminio y magnesio, quelantes con cationes divalentes de calcio e hierro, preparados de huevos y bicarbonato de sodio, posiblemente en relación con el pH gástrico.

La clortetraciclina se absorbe menos (30 %); la absorción de tetraciclina, oxitetraciclina y democlociclina es intermedia (60-80 %), y es más elevada la de doxiciclina y minociclina (95 % o más). Una dosis oral de 250 mg de clorhidrato de tetraciclina proporciona valores séricos de 3 mg/mL y sin embargo dosis de 100 mg de doxiciclina alcanzan concentraciones en sangre de 2 mg/mL.

Se distribuyen ampliamente en los tejidos, se metabolizan en el hígado y se concentran en la bilis. Se excretan principalmente a través de esta última y por la orina. Excepto la doxiciclina, todas se acumulan en la insuficiencia renal y son antianabólicas a dosis altas. La doxiciclina no requiere ajustarse en la insuficiencia renal; las otras tetraciclinas deben evitarse o administrarse a dosis menores. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) sus concentraciones son bajas e inadecuadas por lo que las hacen inútiles para el tratamiento en general de todas las sepsis del sistema nervioso central.

TOXICIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS

Debemos señalar que no existe base científica alguna que sustente que la administración concomitante de vitaminas incrementa la tolerancia a las tetraciclinas.

Alergia: raramente hay reacciones de hipersensibilidad con fiebres o exantemas.

Gastrointestinales: son frecuentes y pueden estar dadas por diarreas, náuseas y anorexia. Éstas pueden disminuir al reducir la dosis, pero en ocasiones es necesario suspender el fármaco. Luego de unos días de tratamiento oral la flora intestinal se altera con formas resistentes, esto puede traer aparejado trastornos funcionales, prurito anal e incluso enterocolitis con *shock* y muerte.

Toxicidad sobre tejidos calcificados: en niños, hasta la edad de 8 años se recomienda no usarlas, ya que en un elevado tanto por ciento se ha observado hipoplasia del esmalte de los dientes, así como coloración amarillorgrisácea de los mismos, sobre todo de la dentición no permanente, estos efectos tienen relación directa con las dosis del antibiótico empleadas. A nivel óseo, se produce un trastorno del crecimiento esquelético. No se recomienda el uso de las tetraciclinas durante el embarazo, ya que durante los primeros segundo y tercer tri-

mestre es cuando puede ocurrir el mayor daño a dientes y huesos del feto.

Toxicidad hepática: infiltración lipídica difusa del hígado; es más común en las embarazadas, en presencia de daño hepático previo, está en relación directa con dosis mayores de 3 g EV.

Toxicidad renal: casi siempre ocurre en relación con una disfunción renal previa o con medicamentos pasados de su fecha de vencimiento. Las más comunes son: hiperazoemia, acidosis tubular renal, agravamiento de una insuficiencia renal establecida (disminuye la función renal, se reduce la excreción de la droga y alcanza niveles tóxicos), hiperfosfatemia, etc. Las tetraciclinas pueden aumentar el nitrógeno ureico sanguíneo cuando se administran diuréticos.

OTROS EFECTOS ADVERSOS

La candidiasis vaginal es una complicación común del tratamiento de las tetraciclinas. Estos antibióticos, específicamente la democlociclina, pueden causar fotosensibilización, en especial en personas de tez clara. La administración endovenosa de estos productos pueden originar tromboflebitis y su administración por vía intramuscular, inflamaciones vestibulares (vértigos, mareos, náuseas, vómitos). La democlociclina inhibe la hormona antidiurética.³

INDICACIONES CLÍNICAS

Muy efectivas en enfermedades como la brucelosis, los varios tipos de tifus, psitacosis, tularemia, uretritis gonocócica o no, fiebre Q, chancroide, infecciones producidas por *Chlamydia trachomatis*, periodontitis, cólera y fiebre maculosa.⁵

En situaciones dadas, su uso profiláctico ha sido propuesto. El más notorio es el de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con varios regímenes terapéuticos diferentes. También en la cirugía enteral su uso ha sido probado, aunque con una casuística pobre. La doxiciclina en dosis única, sola o asociada, brindó una buena respuesta.

En las rickettsiosis - los varios tifus, fiebre Q, fiebre maculosa en dosis de 2 a 4 g diarios, en forma fraccionada, lleva a una pronta mejoría. El tratamiento debe mantenerse entre 7 y 10 días.

Las clamidiasis son muy agradecidas de la terapéutica con la tetraciclina. Quizás éste sea el grupo de gémenes más susceptibles. En el linfogranuloma venéreo

el tratamiento debe mantenerse por 3 ó 4 semanas, a dosis de 2 g diarios, en la psitacosis basta con 2 semanas de tratamiento. En el tracoma, la doxiciclina fue eficaz a dosis de 3 a 4 mg/kg diarios durante 4 días. La conjuntivitis producida por estos gérmenes necesita de 3 semanas de tratamiento tópico. En el caso de *Mycoplasma pneumoniae*, la dosis que se propone es de 2 a 3 g diarios durante 7 a 10 días.⁶⁻⁸

Para los bacilos gramnegativos, como la brucelosis, se recomienda 2 g diarios durante 3 a 6 semanas, asociada o no a la estreptomycinina. En la tularemia, aunque el tratamiento de elección es la estreptomycinina, se pueden utilizar las tetraciclinas por 2 a 3 semanas.⁹

Para el vibrión colérico la tetraciclina fue efectiva para reducir el volumen fecal, acortar la debacle hemodinámica y disminuir las necesidades hidroelectrolíticas.^{10,11}

Es de señalar que es posible el uso de estos antibióticos en la enfermedad de Whipple en crisis, en el acné y para la diarrea del viajero.¹²⁻¹⁴

De manera práctica podemos resumir sus indicaciones de la siguiente forma; de elección: tularemia, brucelosis, cólera, rickettsiosis, actinomycosis, acné, enfermedades producidas por *Chlamydia spp.* y enfermedades producidas por *Mycoplasma spp.*

No de elección, pero usualmente efectivas: neumonías por neumococos (cuando hay alergia a las penicilinas), enfermedades producidas por estreptococos, listeriosis, bronquitis crónica y bronquiectasias.

Infectivas: estafilococis, meningitis, endocarditis, pericarditis, osteomielitis, artritis séptica, tuberculosis, leptospirosis y empiema.

Sepsis por gérmenes gramnegativos distintos a: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Clostridium welchii* y *Shigella spp.*

Dado el espacio para este artículo vamos a particularizar en solo una de ellas, la doxiciclina.

DOXICICLINA

Es un derivado semisintético de la tetraciclina aislada en 1966. Se absorbe por vía oral en forma adecuada, con una vida media de 17 a 20 horas, aunque ésta puede acortarse a 7 horas aproximadamente en los pacientes que reciben tratamiento crónico con barbitúricos o fenitoína.

Este medicamento ha adquirido gran valor en este último decenio, en relación con la ayuda que presta en el tratamiento de infecciones oportunistas en pacientes con

diferentes formas de inmunodeficiencias. Es de utilidad en las infecciones producidas por nocardia. Se ha utilizado en la mellidosis y es un arma potente en las manos de ginecólogos cuando las prescriben para las inflamaciones pélvicas sobre todo aquéllas producidas por *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma hominis*.

En el cólera, está demostrado su uso en dosis única, así como para brindar profilaxis a sujetos expuestos en áreas epidémicas a este germen. La diarrea producida por *Isoospora belli*, en los pacientes con SIDA puede causarles la muerte, ésta se trata con sulfametoxazol y trimetropina, sin embargo en pacientes con alergia a las sulfas, la doxiciclina es una alternativa feliz.

Al igual que sus congéneres, brinda utilidad en el tratamiento de la brucelosis y la enfermedad de Lyme, así como en las fiebres causadas por rickettsias. Se ha recomendado en la prevención de la malaria, en la diarrea del viajero y como alternativa en la enfermedad del legionario.¹⁵⁻¹⁸

PERSPECTIVAS FUTURAS

En estos momentos nuevas glicilciclinas están en estudio, así como derivados de la minociclina, que tratan de obviar la resistencia plasmídica, sufrida por las tetraciclinas. Sin embargo, ninguno de estos compuestos logra tener efectividad sobre cepas de *Estafilococo coagulasa negativa* o *Enterococos*.

Las glicilciclinas, CL 333,1002 y CL 333,2998 y N,N-dimetilglicilamido derivados de minociclina y 6-dimetil-6-deocitetraciclina, respectivamente, son muy activas frente a *Staphylococcus aureus* (meticillino-resistente). Estas drogas aún requieren de estudios más profundos.

SUMMARY

A update review was made about on tetracyclines. These are antibiotics very used from beginning of the antibiotic therapy era, and we can say about use, disuse, and abuse of them. We emphasize on antimicrobial spectrum, some pharmacological features and clinical uses; as well as a call aside with doxyxiline.

Subject headings: TETRAYCLINES; DOXYCICLINE/therapeutical use; CHLAMYDIA INFECTIONS/drug therapy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Franfe EL, Neu HC. Tetracyclines. Med Clin North Am 1987;3: 1221-36.
2. Goodman L., Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. 8 ed. Pergamon. New York; 1990.1158-1175.

3. Smilack JD, Wilson WR, Cockerill FR III. Tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin and metronidazole. *Mayo Clin Proc* 1991;66:1270.
 4. Jiménez Cruz JF. Antibióticos en urología. Madrid:Ed. Salvat 1979.
 5. Baiocchi O, Pinto PL. A cura das cervicitis crônicas causadas por *Chlamydia trachomatis* pelo método do cauterio fio endocervical associado a aplicação de tetraciclina + anfotericina B por via vaginal. *Rev Bras Clin Ter* 1984;13(70):274-81.
 6. Silva S, Pierotti S, Mateo C. Infecciones por micoplasmas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1994;59(6):485-91.
 7. Walter B. Estudio comparativo entre la doxiciclina e tetraciclina en 510 pacientes portadores de uretritis no gonocócica. *Rev Bras Clin Ter* 1984;13(7):292-300.
 8. Suro Reyes JA. Granuloma inguinal: reporte de un caso. *Dermatol Rev Mex* 1994;38(55):99-101.
 9. Manzano García JR. Lumbalgia y sacroiliitis brucelósica. Reporte de 10 casos. *Rev Mex Ortop Traumatol* 1995;9(4):231-6.
 10. Alencar FH y cols. Resistencia do *Plasmodium falciparum* ao fansidar, quinina e tetraciclina. *Rev Saude Publica* 1982;16(5):299-302.
 11. Huayanay FH. Antibacterianos en el cólera. *Bol Soc Peru Med Intern* 1993;5(2):46-9.
 12. Meurehg C. Estudio comparativo tópico entre clindamicina y la tetraciclina en el tratamiento del acné vulgar. *Acta Dermatológica* 1991;8(5):415-21.
 13. Di Paola Antonio. Evaluación prospectiva del tratamiento del acné complicado con tetraciclina e ibuprofeno. *Dermatol Venez* 1990;28(1):9-11.
 14. Moreno Collado CA. Actualidades terapéuticas en acné. *Dermatol Rev Mex* 1992;36(3):177-85.
 15. Yoshinani NH. Doença de Lyme. Relato de un caso observado no Brasil. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ Sao Paulo* 1993;48(4):170-4.
 16. Taylor-Robinson D. *Chlamydia trachomatis* and sexually transmitted disease. *Br Med J* 1994;308:150-1.
 17. Cathryn BH. *Chlamydia trachomatis*. Infection update. *Am Fam Phys* 1995;52(5):1455-61.
 18. Neil SS. Screening for *Chlamydia trachomatis* infection. *Am Fam Phys* 1995;51(4):821-6.
- Recibido: 4 de diciembre de 1997. Aprobado: 16 de enero de 1998.
Dr. *Miguel Ángel Rodríguez Rodríguez*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro No. 70 entre Belascoaín y Marqués González, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.