

Actualidades farmacológicas

Tetraciclinas

Nicandro Mendoza Patiño,¹ Alfonso Efraín Campos Sepúlveda¹

¹Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

Objetivos de aprendizaje. El alumno al terminar de revisar el capítulo será capaz de:

- Describir las propiedades farmacocinéticas más importantes de este grupo de antibióticos.
- Señalar el mecanismo de acción de las tetraciclinas que explican su actividad antibacteriana.
- Conocer las indicaciones clínicas como fármacos de primera y de segunda elección.
- Describir las reacciones adversas más frecuentes y las interacciones más importantes.

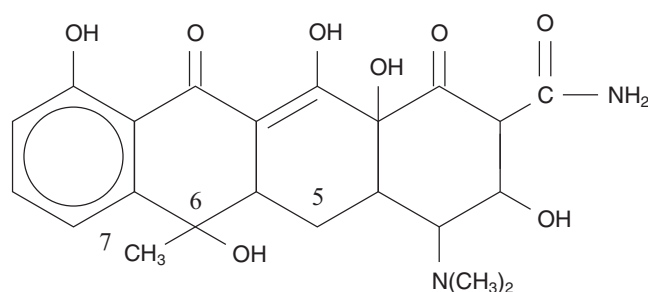
Introducción

Los fármacos que se revisan en este capítulo son un grupo de antibióticos de amplio espectro antibacteriano y de segunda elección; no obstante, en algunos procesos infecciosos, son medicamentos de primera elección. Tienen en común la capacidad de inhibir la síntesis de proteínas a nivel de los ribosomas de las bacterias susceptibles; la selectividad de su acción depende de las diferencias en las características moleculares de los ribosomas bacterianos y las de los ribosomas de las células de mamíferos. De este grupo de antibióticos, se destacan los aspectos más importantes sobre las propiedades farmacológicas, las características farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como el espectro de actividad, los mecanismos que dan lugar a la resistencia bacteriana, sus indicaciones, reacciones adversas, las contraindicaciones y las interacciones de mayor relevancia clínica.

Las tetraciclinas pertenecen a un grupo de antibióticos con una estructura tetracíclica básica (figura 1) y actividad biológica común. El primero de estos compuestos, la clortetraciclina, aislada del *Streptomyces aureofaciens*, se introdujo a la clínica en 1948 y la oxitetraciclina, obtenida del *Streptomyces rimosus*, en 1950. La tetraciclina se obtiene por deshalogenación catalítica de la clortetraciclina y se introdujo en 1953. La demeclociclina se obtiene de una cepa mutante de *Streptomyces aureofaciens*, aunque también se obtiene por desmetilación de la clortetraciclina. La metaciclina, doxiciclina y minociclina son derivados semi-sintéticos. En virtud de que estos fármacos comparten carac-

terísticas comunes y sólo difieren en algunos aspectos farmacocinéticos, se analizarán como grupo y sólo se destacarán las diferencias de este grupo de antibióticos (figura 1).

Farmacodinamia y espectro de actividad antibacteriana. Para que las tetraciclinas ejerzan su acción a nivel del ribosoma de las bacterias gramnegativas, se requiere que penetren a la célula del microorganismo por mecanismos de difusión pasiva a través de los canales hidrófilos (porinas) y por procesos de transporte activo dependiente de energía. Lo anterior determina que la concentración intracelular sea mayor que la extracelular. Una vez dentro de la célula, las tetraciclinas se unen de manera reversible a los receptores en la subunidad 30S del ribosoma bacteriano y de esta manera bloquear la fijación del aminoacil-tRNA al sitio aceptor en el complejo mRNA-ribosoma, esto evita la incorporación de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento, inhibiendo la síntesis de proteínas. Se conocen con



Tetraciclina	R ₇	R ₆	R ₅
Clortetraciclina	-Cl	-CH ₃	-H
Oxitetraciclina	-H	-CH ₃	-OH
Tetraciclina	-H	-CH ₃	-H
Demeclociclina	-Cl	-H	-H
Metaciclina	-H	=CH ₂ *	-OH
Doxiciclina	-H	-CH ₃ *	-OH
Minociclina	-N(CH ₃) ₂	-H	-H

Figura 1. Estructura química de las tetraciclinas, se muestra en la molécula las posiciones de los sustituyentes para los diferentes antibióticos de este grupo que se muestran en el cuadro. * Señala que no existe -OH en la posición 6 en los fármacos correspondientes.

menos detalle los mecanismos de penetración de las tetraciclinas a las bacterias grampositivas. La selectividad de las tetraciclinas para inhibir la síntesis de proteínas en las bacterias, radica en el hecho de que las células de mamífero carecen del sistema de transporte activo y, además, las características del ribosoma bacteriano son diferentes a las del ribosoma de mamíferos.

Espectro de actividad antibacteriana. Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro. Eficaces contra microorganismos grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios. Son también activos contra gérmenes resistentes a los antibióticos beta lactámicos como la *Rickettsia* (fiebre manchada de las montañas rocosas, tifo murino, tifo epidémico y tifo tropical), *Coxiella burnetti* (tifo vesicular y fiebre Q), *Mycoplasma pneumoniae*, especies de *Chlamydia psittaci* (psitacosis y ornitosis) y *trachomatis* (linfogranuloma venéreo); *Calymmatobacterium granulomatis* (granuloma inguinal) y *Legionella pneumophila* (enfermedad de los legionarios), *Pseudomonas pseudomallei* (melioidosis). También son muy sensibles diversas cepas de *Brucella*, el *Haemophilus ducreyi* (chancroide), *Vibrio cholerae*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Yersinia pestis* (peste), *Francisella tularensis* (tularemia) y *Pasteurella multocida*; Son activas contra diversos microorganismos anaerobios como el *Bacteroides fragilis*, *Propionibacterium* y *Peptococcus*. A nivel intestinal alteran la flora normal, lo que da lugar a la proliferación por oportunistas como *Candida*, enterococos y producir colitis pseudomembranosa por la toxina del *Clostridium difficile*. Se consideran bacterias sensibles a las tetraciclinas, aquellas cuya concentración mínima inhibitoria (CMI) es de 4 mg/mL, no obstante el *Haemophilus influenzae* y el *Streptococcus pneumoniae*, son sensibles a concentraciones menores de 2 mg/mL y la *Neisseria gonorrhoea* a concentraciones menores de 0.25 mg/mL.

Farmacocinética. La absorción de las tetraciclinas es variable por vía oral, para la clortetraciclina es de sólo del 30% (baja), del 60 al 80% (intermedia) para la oxitetraciclina, demeclociclina y tetraciclina y del 95 al 100% (alta) para la doxiciclina y minociclina. La absorción es mayor en ayuno y

disminuye por la ingestión concomitante de productos lácteos, geles de hidróxido de aluminio, sales de calcio, magnesio, hierro o cinc y subsalicilato de bismuto. El mecanismo que explica esta menor absorción se debe a la quelación de cationes di y trivalentes. Se distribuyen ampliamente en el organismo, en secreciones incluida la orina y líquido prostático. Se acumulan en células reticuloendoteliales de hígado, bazo, y médula ósea; en hueso, dentina y esmalte de dientes que no han brotado. Se logran concentraciones apropiadas en líquido cefalorraquídeo y sinovial, así como en lágrimas, saliva y leche materna. Cruzan la barrera placentaria, llegan al tejido fetal y al líquido amniótico. Se unen en un 40 a 80% a las proteínas del plasma. Se eliminan principalmente por vía renal y por la bilis, aunque algunas son reabsorbidas por la circulación enterohepática. La oxitetraciclina y tetraciclina tienen una vida media de 6 a 12 h, y la de demeclociclina es de 16 h y es más larga para la doxiciclina y minociclina (16 a 18 h). En el cuadro 1 se resumen algunas características farmacocinéticas de estos antibióticos.

Mecanismo de resistencia. Las bacterias que desarrollan resistencia a una tetraciclina, habitualmente la presentan cruzada con otras. La resistencia es adquirida por plásmidos y es un rasgo inducible. Los tres mecanismos que dan lugar a este fenómeno son: 1) pérdida o disminución de la permeabilidad bacteriana para el antibiótico o la adquisición de una vía de salida dependiente de energía; 2) menor acceso de la tetraciclina al ribosoma bacteriano, y 3) formación de enzimas bacterianas que metabolizan al antibiótico.

Reacciones adversas. Todas las tetraciclinas son irritantes para la mucosa gastrointestinal en mayor o menor grado, y se manifiesta como ardor y molestias epigástricas, náusea, vómito y diarrea. La diarrea puede ser consecuencia de la supresión de la flora normal y la proliferación por bacterias y hongos resistentes a las tetraciclinas como pseudomonas, proteus, estafilococos, coliformes, clostridios y candida. Lo anterior puede dar lugar a trastorno funcional intestinal, prurito anal, candidiasis vaginal u oral, incluso enterocolitis con choque y muerte. Es muy importante detectar oportunamente la enterocolitis pseudomembranosa provocada por *Clostridium difficile* o por *Staphylococcus*, y tratarse con vanco-

Cuadro 1. Parámetros farmacocinéticos de las principales tetraciclinas.

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	Excreción urinaria (%)	Proteína (%)	Depuración (mg/mL/min)	T _{1/2} (h)
Clortetraciclina	30	18	47	1.30	6
Oxitetraciclina	60	20	75	2.00	9
Doxiciclina	93	41	88	0.53	18
Minociclina	100	11	76	1.00	16
Tetraciclina	77	20-60	65	1.67	6-12

Caso clínico

Paciente del sexo femenino, de 28 años, con embarazo a término, acude a urgencias por presentar cuadros continuos de diarrea profusa acuosa, en forma de «agua de arroz», acompañada de vómito y calambres musculares; refiere que tres días antes consumió mariscos crudos, el análisis bacteriológico identificó *Vibrio cholerae*, por lo que se dio tratamiento con tetraciclina, tabletas de 500 mg, una cada seis horas, durante tres días y restauración de líquidos y electrolitos. Presenta parto normal, producto masculino de 3.5 kg de peso y de 51 cm de estatura. Al año ocurre el brote de la primera

dentición y con sorpresa la madre observa que las pequeñas piezas dentarias presentan franca decoloración y pigmentación.

Se presenta un caso de iatrogenia farmacológica, ya que indebidamente se prescribió un medicamento contraindicado en el embarazo. De acuerdo a la clasificación de la FDA, en función de los riesgos potenciales en el embarazo, las tetraciclinas se encuentran en la categoría «D» (Se han efectuado estudios que demuestran efectos teratógenos sobre el feto humano, pero en ocasiones el beneficio obtenido puede superar el riesgo esperado).

micina. Se han reportado casos de esofagitis y úlceras esofágicas. Ocurre fotosensibilidad con la demeclociclina, doxiciclina y en menor grado con otras tetraciclinas. Puede ocurrir simultáneamente hiperpigmentación de las uñas.

Las tetraciclinas se fijan a los depósitos de calcio en los huesos y los dientes de neonatos y en la primera dentición, lo que provoca manchas permanentes en la dentina y el esmalte. El depósito en los huesos puede originar deformidad e inhibición en el desarrollo óseo.

Indicaciones, vía de administración y dosis. Tratamiento de linfogranuloma venéreo, granuloma inguinal, fiebre manchada de las Montañas Rocosas, tifo epidémico, tifo murino, tifo tropical, tifo vesicular, fiebre Q, tracoma, conjuntivitis de inclusión, brucelosis, cólera, psitacosis y en otras infecciones provocadas por bacterias gramnegativas susceptibles. Acné grave, bronquitis crónica, tratamiento de la gonorrea y de la sífilis. Junto con otros fármacos para la erradicación del *Helicobacter pylori*. La demeclociclina inhibe la acción de la hormona antidiurética (ADH) por lo que se ha usado como diurético, en el síndrome de secreción inapropiada de ADH. Las tetraciclinas se distribuyen en diversas formulaciones para administración oral, parenteral y local.

Administración oral. La dosis varía dependiendo de la gravedad y la naturaleza de la infección por tratar. La clortetraciclina se administra en dosis de 250 a 500 mg cuatro veces al día, según la gravedad de la infección. La oxitetraciclina se administra de 250 a 500 mg cada 6 h y según la gravedad de la infección, se pueden dar hasta 4 g al día. La tetraciclina, 1 a 2 g al día, divididos en tres tomas. La demeclociclina, como antibacteriano, 150 mg cada 6 h o 300 mg cada 12 h. La dosis máxima no debe exceder de 2.4 g en 24 horas. Como diurético en el síndrome de secreción inapropiada de ADH, 3.25 a 3.75 mg/kg cada 6 h. La doxiciclina se administra en dosis de 100 mg dos veces al día, después 100

mg una vez al día, o 50 a 100 mg cada 12 h, hasta que ceda la infección. La minociclina se administra inicialmente 200 mg, después, 100 mg cada 12 h. La dosis máxima es de 350 mg el primer día y 200 mg los días siguientes. Acné, 50 mg cada 12 h durante seis a ocho semanas.

Administración parenteral. Existen muy pocos casos que justifican la administración parenteral de las tetraciclinas, esta vía se reserva para pacientes gravemente infectados e inconscientes. La dosis habitual de doxiciclina por vía intravenosa es de 200 mg en una a dos venoclisis el primer día y de 100 a 200 mg en días subsecuentes. La dosis intravenosa de minociclina en adultos es de 200 mg al día, seguida de 100 mg cada 12 h. La absorción de las tetraciclinas administradas por vía intramuscular es escasa y además provoca irritación, dolor e inflamación local, sin embargo la dosis de oxitetraciclina por esta vía es de 100 mg cada 8 h; 150 mg cada 12 h o 250 mg una vez al día.

Aplicación local. A excepción de la aplicación local en ojos, no se recomienda esta vía para las tetraciclinas. Existen pomadas o suspensiones oftálmicas de clortetraciclina, tetraciclina y de oxitetraciclina.

Autoevaluación

1. El mecanismo de acción de las tetraciclinas que da lugar al efecto antibacteriano, es la inhibición de:
 - A. La síntesis del peptidoglicano, componente de la pared celular de las bacterias.
 - B. La DNA-girasa, una topoisomerasa bacteriana tipo II.
 - C. La síntesis de proteínas a nivel de la subunidad 30 S de los ribosomas.
 - D. La dihidrofolato reductasa y por lo tanto la síntesis del ácido fólico bacteriano.
 - E. La 14-alfa desmetilasa y por lo tanto la síntesis de ergosterol.

2. Las reacciones adversas características de las tetraciclinas son:
 - A. Superinfecciones, fotosensibilidad, pigmentación dentaria y reacciones de Jarisch-Herxheimer.
 - B. Rabdomiólisis, hiponatremia, hipeuricemia e hiperglicemia.
 - C. Dolor precordial, hipotensión y taquicardia.
 - D. Hiperexcitabilidad, mioclonías y convulsiones.
 - E. Sedación, hipnosis y depresión del centro respiratorio.
3. Representan las indicaciones terapéuticas de las tetraciclinas.
 - A. Infecciones por protozoarios hematófagos como el *Plasmodium falciparum* o el *Trypanosoma cruzi*.
 - B. Infecciones por *Rickettsias*, por *Chlamydia pneumoniae* o por *Brucella*.
 - C. Infecciones por hongos como la *Candida albicans* o el *Aspergillus niger*.
 - D. Infecciones por bacterias gram negativas como *Proteus mirabilis* o *Pseudomonas aeruginosa*.
 - E. Infecciones por cocos gram positivos como el *Staphylococcus aureus* y el *epidermidis*.
4. Cuáles son los mecanismos de resistencia que desarrollan las bacterias a las tetraciclinas.
 - A. Formación de beta lactamasa que destruye selectivamente al antibiótico
 - B. Desarrollo de una vía alterna para la síntesis de proteínas, independiente de la vía ribosomal.
 - C. Disminución de los depósitos de los aminoácidos esenciales para la síntesis de proteínas.
 - D. La formación de una acetiltransferasa específica codificada por plásmidos adquiridos por conjugación y que inactivan al antibiótico.
 - E. Reducción de la penetración del antibiótico a la bacteria y disminución del acceso al ribosoma bacteriano.

Lecturas recomendadas

1. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wills BG y Posey LM. Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach, 5th ed. McGraw-Hill, 2002.
2. González SN, Saltigeral SP. Antimicrobianos, antivirales, antiparasitarios, antimicóticos e inmunomoduladores. 5^a ed. McGraw-Hill Interamericana, 2001.
3. Hardman JG, Limbrid LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. Goodman & Gilman's. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10^a ed. McGraw-Hill-Interamericana, México, 2001.
4. Katzung BC. Farmacología básica y clínica, 9^a ed. El Manual Moderno, México, 2005.
5. Thomson Micromedex® Inc. Healthcare Series. Drug Evaluation Monographs: Tetracyclines, 2007.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter JH. Pharmacology, 5th ed. Churchill-Livingstone, New York, USA, 2004.
7. Rodríguez CR y cols. Vademécum Académico de Medicamentos. 4^a ed. México, McGraw-Hill-Interamericana, 2005.

Respuestas

- 1: C) La síntesis de proteínas a nivel de la subunidad 30 S de los ribosomas
- 2: A) Superinfecciones, fotosensibilidad, pigmentación dentaria y reacciones de Jarisch-Herxheimer.
- 3: B) Infecciones por *Rickettsias*, por *Chlamydia pneumoniae* o por *Brucella*.
- 4: E) Reducción de la penetración del antibiótico a la bacteria y disminución del acceso al ribosoma bacteriano.