

81
2 ejem.

Universidad Nacional Autónoma de México



FACULTAD DE ODONTOLOGIA

TETRACICLINAS

T E S I N A

QUE COMO REQUISITO PARA PRESENTAR EL EXAMEN PROFESIONAL DE:

CIRUJANO DENTISTA

PRESENTAN:

VICENTE DUARTE GARCIA
VICTOR SILVA ORTIZ

Dirigió y Supervisó:
DR. JESUS MANUEL DIAZ DE LEON



FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D.F. 1994



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
Y A LA FACULTAD DE ODONTOLOGIA:
POR PERMITIRNOS HABER INGRESADO EN SU ALMA MATER
Y POR HABERNOS BRINDADO LA OPORTUNIDAD DE ESTAR
Y HABER CURSADO NUESTRA FORMACION EN LA MAXIMA
CASA DE ESTUDIOS.**

**A NUESTROS PROFESORES:
POR LOS CONOCIMIENTOS IMPARTIDOS Y PARA NUESTRA
SUPERACION PERSONAL**

**A NUESTRO ASESOR JESUS MANUEL DIAZ DE LEON:
POR HABERNOS ASESORADO Y DEDICADO TIEMPO PARA
LA ELABORACION DE EL PRESENTE TRABAJO.**

**GRACIAS A ALFONSO PINEDA POR SU COLABORACION EN
LA ELABORACION DE ESTA TESIS.**

A MIS PADRES:

DOLORES Y CARLOS QUE ME HAN APOYADO EN TODA
LA CARRERA MORAL Y ECONOMICAMENTE, ENSEÑÁNDOME
A SER ALGUIEN EN LA VIDA Y A SALIR SIEMPRE ADELANTE,
POR SU COMPRESION Y SACRIFICIOS.

GRACIAS.

A MIS HERMANOS: CARLOS Y JESSICA QUE ME HAN APOYADO
Y HAN ESTADO CONMIGO SIEMPRE.

A MI TIA: MARIA POR BRINDARME LOS PRIMEROS CONOCIMIENTOS
DE ODONTOLOGIA ABRIENDO LAS PUERTAS DE SU CONSULTORIO
PARA MI PRIMER PRACTICA.

A MARIA DE LOURDES POR APOYARME EN MOMENTOS TAN
DIFICILES Y POR SUS PALABRAS DE ALIENTO PARA SEGUIR
ADELANTE POR SU AMOR.
GRACIAS.

GRACIAS A DIOS:

POR QUE SIEMPRE EN CADA MOMENTO DE MI VIDA HA SIDO LUZ, QUE HA ILUMINADO MI CAMINO.

A MIS PADRES: ALFONSO Y GUADALUPE QUE CON SU CARIÑO, APOYO Y EJEMPLO INCONDICIONAL QUE SIEMPRE ME HAN BRINDADO, HE LOGRADO GRACIAS A SU ESFUERZO UNA DE MIS MAYORES METAS LA TERMINACION DE MI CARRERA LA MEJOR HERENCIA.

A MIS HERMANOS: ELOISA, CLAUDIA, ALFONSO Y CARLOS QUE SIEMPRE ME HAN BRINDADO SU CARIÑO Y SIEMPRE ESTAN CONMIGO.

A MONICA QUE EN TODO MOMENTO HA ESTADO CONMIGO Y QUE SIEMPRE ME BRINDADO SU AMOR Y COMPRESION.

A MI MEJOR AMIGA: MA. LUISA QUE SIEMPRE ATRAVEZ DE TODA LA CARRERA ME DIO SU APOYO Y CARIÑO, FUE SIEMPRE UN PILAR PARA LA META DESEADA.

INDICE

INTRODUCCION	8
CAPITULO I.....	10
1. HISTORIA.....	11
1.1 OBTENCION	11
1.2 QUIMICA.....	12
CAPITULO II.....	16
2. ACCIONES Y EFECTOS FARMACOLOGICOS.....	17
2.1 MECANISMOS DE ACCION.....	17
2.2 ESPECTRO ANTIBACTERIANO.....	18
2.3 RESISTENCIA BACTERIANA	19
CAPITULO III.....	20
3. FARMACOCINETICA.....	21
3.1 ABSORCION.....	21
3.2 DISTRIBUCION.....	23
3.3 EXCRECION	24

CAPITULO IV	26
4. FARMACODINAMIA	27
4.1. ACCIONES SISTEMICAS HIGADO Y RIÑON	27
4.2. ACCION LOCAL SUPERINFECCION	28
CAPITULO V	29
5. REACCIONES COLATERALES	30
5.1 EFECTOS SOBRE LA FLORA MICROBIANA NORMAL	31
5.2 EFECTOS FOTOTOXICOS	32
5.3 EFECTOS HEPATICOS	32
5.4 EFECTOS RENALES	33
5.5 EFECTOS DENTALES	33
5.6 EFECTOS ESQUELETALES	35
5.7 EFECTOS HEMATOLOGICOS	35
5.8 EFECTOS INMUNOLOGICOS	38
5.9 EFECTOS NEUROLOGICOS	38
5.10 EFECTOS OFTALMICOS	38
5.11 EFECTOS PULMONARES	38
5.12 EFECTOS CARDIOVASCULARES	37

CAPITULO VI	38
6. INDICACIONES TERAPEUTICAS	39
6.1 CONSIDERACIONES GENERALES	39
6.2 INFECCIONES POR BACILOS GRAMNEGATIVOS	39
6.3 OTRAS INFECCIONES BACILARES	42
6.4 INFECCIONES POR COCOS GRAMNEGATIVOS.....	42
6.5 INFECCIONES POR COCOS GRAMPOSITIVOS	43
6.6 INFECCIONES POR BACILOS GRAMPOSITIVOS.....	44
6.7 INFECCIONES POR MICOPLASMAS Y CLAMIDIAS.....	44
6.8 INFECCIONES POR RICKETTSIAS	45
6.9 INFECCIONES PRODUCIDAS POR ESPIROQUETAS, PROTOZOARIOS Y ACTINOMICETAS	46
6.10 INFECCIONES URINARIAS	46
6.11 INFECCIONES DEL TRACTO BILIAR.....	47
6.12 INFECCIONES OCULARES	48
6.13 INFECCIONES CUTANEAS	48
6.14 INFECCIONES QUIRURGICAS	49
6.15 USO PROFILACTICO DE LAS TETRACICLINAS.....	49
6.16 EMPLEO Y DIAGNOSTICO.....	50
6.17 USO DE TETRACICLINAS EN ODONTOLOGIA	50
6.18 CONTRAINDICACIONES	51

CAPITULO VII	53
7. SINERGISMO Y ANTAGONISMO	54
7.1 INTERACCION MEDICAMENTOSA	55
CAPITULO VIII	56
8. DOSIS Y FORMAS FARMACEUTICAS	57
8.1 PREPARADOS DISPONIBLES	57
CONCLUSIONES	59
VOCABULARIO	61
BIBLIOGRAFIA	64

INTRODUCCION

La farmacología trata acerca de la manera en que las sustancias químicas interactúan con los sistemas vivos.

En su totalidad la farmacología abarca el conocimiento de la historia, origen, propiedades físicas y químicas, asociaciones, efectos bioquímicos y fisiológicos, mecanismos de acción, absorción, distribución, biotransformación y excreción y usos terapéuticos o no, de los fármacos.⁹

Hay muchos tipos de fármacos que se van a clasificar por su utilidad, es decir, por su efecto en las diferentes alteraciones que presenta el ser vivo, por ejemplo:

- Facilitando o bloqueando la acción de compuestos ingeridos o compuestos hechos por el organismo que producen una respuesta bioquímica o fisiológica; esta acción se bloquea con drogas bloqueadoras neuromusculares.

- Estimulando o deprimiendo directamente las funciones celulares estimulantes y depresores del sistema nervioso central.

- Ejerciendo acciones mecánicas químicas y puramente físicas; por ejemplo: los antiácidos (disminuyen la acidez del estómago)

- Reemplazando las sustancias químicas naturales del organismo; como las hormonas.

- Disminuyendo parásitos que producen enfermedades; antibióticos, siendo uno de los más utilizados en odontología. ⁵

El uso de los antibióticos se inicia cuando Paul Ehrlich trata la sífilis con arsenamina y sustancias químicas orgánicas. Tiempo después en 1936 fueron introducidas las sulfonamidas para el tratamiento de infecciones.

En 1928 Fleming descubrió la penicilina. Así los antibióticos estuvieron disponibles clínicamente en 1941. ⁵

Es importante mencionar también que un fármaco es toda aquella sustancia que puede tener acción medicamentosa.

Una droga es toda aquella sustancia que puede modificar el funcionamiento de un organismo y que vuelva a tener la misma función, debe tener las siguientes características:

- Ser específica
- Tener efectos reversibles
- Tener potencia

Una droga siempre tendrá una función específica y varias no específicas. Por lo cual debemos de conocer su acción específica.

Se define a la acción de una droga como la interacción entre la droga y su receptor. Los efectos producidos, que el receptor puede deprimir o accionar. A continuación se mencionaran algunos efectos.

- Efecto principal: el efecto que buscamos.

- Efecto secundario: van a ser aquellos efectos que derivan del efecto principal pero de alguna manera no es útil al tratamiento junto o después del efecto principal.

- Efectos colaterales: son aquellos efectos que se presentan junto con el efecto principal y que pueden ser deseables o no deseables.

Por eso es de vital importancia conocer como actúan los medicamentos conocer su farmacocinética, farmacodinamia, su mecanismo de acción, sus indicaciones, contraindicaciones, sus reacciones adversas y su forma de administración.

CAPITULO I

1. HISTORIA

Desde 1945, cuando Benjamin Duggan trabajaba con cepas de *Streptomyces aureofaciens*, obtuvo el aislamiento de una sustancia de valor terapéutico (aureomicina), se suceden nuevos descubrimientos de antibióticos similares en su origen y efectos, reunidos todos con el nombre de tetraciclina.

En esta búsqueda incesante se investigan muchas especies de *Streptomyces* (*rimosus*, *vivifaciens*) y se acoplan también cambios químicos a la molécula con lo que se logran múltiples derivados con nuevas y mejores características farmacológicas.

La primera droga aislada fue la clortetraciclina en 1949 y algunos años más tarde se obtiene la base del núcleo que dará el nombre a toda la familia: tetraciclina 1953.

Algunos médicos afirman que una tetraciclina es mejor desde el punto de vista clínico que otras, pero los compuestos principales son semejantes, esenciales, y muestran solo mínimas diferencias en cuanto a su estabilidad en ácido, grado o rapidez de absorción, magnitud del nivel tisular, rapidez de eliminación o grado de la toxicidad.²

Las modificaciones químicas introducidas logran otros compuestos: rolitetraciclina en 1958, demetilclortetraciclina 1959, limeciclina 1961, metaciclina en 1964 y doxiciclina 1966 con los cuales queda integrado el grupo cuyo estudio clínico terapéutico se intenta en este trabajo.

Las tetraciclinas se encuentran en quinto lugar con respecto a su uso por debajo de la penicilina V, penicilina G, ampicilina, entromicina.⁵

1.1 OBTENCION

El grupo de las tetraciclinas comprenden tres sustancias naturales la clortetraciclina, la demeclociclina (edermicina) y la oxitetraciclina (terramicina) y dos sustancias semisintéticas. la tetraciclina (acromicina) con sus derivados y la doxiciclina (vibramicina).¹¹

Los antibióticos naturales citados se extraen de actinomicetas; la clortetraciclina y la demeclociclina se obtienen de *Streptomyces aureofaciens*.

La segunda de una cepa distinta de la primera producida por mutación, mientras que la oxitetraciclina se obtiene del *Streptomyces rimosus*

Los cultivos se realizan sumergidos en grandes tanques de fermentación, se extraen los antibióticos y se purifican dando lugar a sustancias cristalizadas.

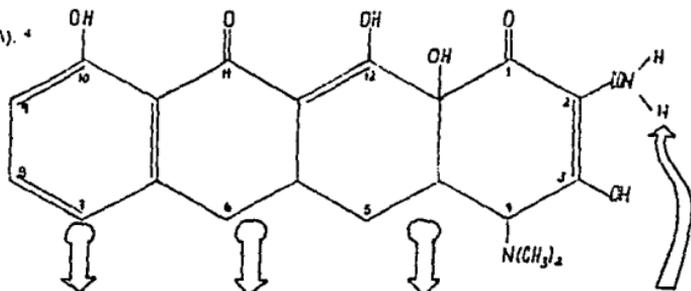
La tetraciclina, se produce semisintéticamente a partir de la clortetraciclina, por descloración. Aunque también la podemos obtener de una cepa del *Streptomyces aureofaciens*, la doxiciclina se produce semisintéticamente (desoxigenación) a partir de la oxitetraciclina. ¹¹

1.2 QUIMICA.

Todas las tetraciclinas tienen un parentesco muy estrecho y derivan de un sistema anular formado por cuatro anillos, el nafceno o mejor dicho del hidrocarburo octabidronafteno de donde deriva a la vez el núcleo de las tetraciclinas. ¹¹

Consta de una serie de sustituciones comunes a todos los compuestos de este grupo y las concernientes a los carbonos 5, 6, 7, y que marcan la diferencias entre las distintas tetraciclinas.

(véase cuadro A). 4



Tetraciclina	H	HO CH ₃	H	CLORHIDRATO COMPLEJO FOSFATO PIRROLIDINOMETIL METIL ENOLISINA MEPICICLINA
Clortetraciclina	Cl	HO CH ₃	H	
Oxitetraciclina	H	HO CH ₃	OH	
Demeclociclina	Cl	HO O	H	
Metaciclina	H	CH ₂	OH	
Fluociclina	H	H CH ₃	OH	
Minociclina	H CH ₃ CH ₃	H H	H	

Cuadro A

La inclusión de las tetraciclinas clásicas son sólidos cristalinos de color amarillo muy poco solubles en agua (1 en 2.000 a 1 en 2.500). Se comportan como (anfófilicos) pudiendo formar sales tanto con ácidos como con bases.

Generalmente se usan los clorhidratos que son más solubles en agua y dan soluciones marcadamente ácidos. (véase el cuadro B). 4

El polvo por lo regular es estable, pero las soluciones acuosas muestran pérdida de actividad en término de 24 u 48 horas, particularmente en un pH elevado. La rotitetraciclina es neutralizada por el pH neutro, pero es la menos estable de las tetraciclinas; la más estable es la demeclociclina. 2

La presencia del grupo carboxamida permite la formación de sales o compuestos que cambian las propiedades físicas, especialmente la solubilidad de las tetraciclinas de ellos el más usado es el clorhidrato que aumenta la solubilidad de todos estos compuestos. 4

Con este grupo carboxamida se producen distintos radicales, lo que da origen a compuestos de gran solubilidad que permiten una rápida absorción por vía intramuscular y también bucal. Ellos son las rolitetraciclinas (reverin) con un grupo pirrolidinometilo y la lomeciclina (cicloyal) que lleva el aminoácido L-lisina. 11

Las tetraciclinas al degradarse pueden formar compuestos, epianhidro y anhidrotetraciclina que resultan más tóxicos. La solubilidad de las tetraciclinas también depende del pH del medio. El clorhidrato de tetraciclina es soluble 1 en 10 a pH 2 pero a medida que aumenta su pH disminuye su solubilidad.

Cuadro B.

Sustitución en el grupo carboxamida:	Nombre químico:	Nombre común:	Nombre registrado:	Solubilidad en agua
H	Tetraciclina	Tetraciclina	-	1:2.500
H.CIH	Clorhidrato de tetraciclina	Clorhidrato de tetraciclina	Acromicina Ambramicina	1:10
-CH ₂ N	N-Pirrolidin metil tetraciclina	Rolitetraciclina	Reverin	1:1
-CH ₂ N NCH ₂ CH ₂ OH	N-Hidroetil piperazonil metil tetraciclina	Meciciclina	Ambravena	1:0,7
CH ₂ NH CH ₂ -CH ₂ NCH ₂ COOH	Meciciclisina tetraciclina	Umeiciclina	Cicloyal	1:0,4

Las tetraciclinas muestran otra interesante propiedad fisico-química: la quelación. De esta manera reaccionan con iones metálicos para formar quelatos con anillos de 6 átomos. Esta propiedad es posiblemente la responsable de la precipitación de las tetraciclinas en presencia de cationes bivalentes y de su fijación en el hueso y los tejidos duros del diente. También le permite fraguar en presencia de algunos óxidos metálicos.⁴

Otra particularidad física de las tetraciclinas: su capacidad de producir fluorescencia. La

fluorescencia consiste en la emisión de luz por parte de un compuesto mientras que es iluminado por luz ajena a él. Este fenómeno se aprecia muy bien cuando la luz utilizada es la ultravioleta o "luz negra" ya que está fuera del espectro visible. De esa manera se consiguen magníficos efectos en distintos espectáculos y se ponen inesperadamente al descubierto algunas prótesis de dientes anteriores, que al no fluorecer como los dientes naturales dejan un hueco delator. ⁴

Las tetraciclinas clásicas serán descritas como prototipos de todo el grupo. Luego se señalarán las diferencias con las nuevas. ⁴

CAPITULO II

2. ACCIONES Y EFECTOS FARMACOLOGICOS

2.1 MECANISMO DE ACCION:

Las tetraciclinas inhiben la proteosíntesis de la bacteria, por unión primaria a la subunidad ribosomal 30s.¹⁰ Lo que impide el enlace del ARN que lleva el aminoácido para la síntesis de la cadena peptídica de la proteína. Las tetraciclinas afectan los ribosomas aislados de todos los tipos de células. Las bacterias sensibles acumulan tetraciclina en su citoplasma. En un principio, las tetraciclinas pasan libremente hacia adentro y afuera de las células, pero la presencia intracelular del antibiótico induce, en forma desconocida, un cambio de permeabilidad en la membrana, de forma que se inhibe el flujo de salida en tanto que no se altera el de entrada: en consecuencia, hay acumulación. Puede desarrollarse resistencia a las tetraciclinas, que suelen depender de factores (R). La resistencia puede deberse a la capacidad de las células para inactivar fármacos. Sin embargo, con mayor frecuencia, sobre todo cuando la resistencia se relaciona con factores R, las células son incapaces de acumular tetraciclinas que continúan pasando libremente hacia adentro y afuera de las células. Las grandes dosis de tetraciclinas inhiben la síntesis de proteínas en todas las células incluyendo las eucariotas.³

Por lo cual se afecta la capacidad vital del microorganismo. Pero debe de agregarse la aptitud de penetración intracelular de las tetraciclinas, condición de valor para explicar su efectividad en determinadas enfermedades cuyos microorganismos se refugian en el interior de los macrófagos: Brucelas, Clamídias, Micoplasmas, Rickettsias.⁹

Al interferir la síntesis proteica, el efecto tetraciclínico es bacteriostático, pero si la concentración en sangre es muy alta puede ser bactericida. Consignando así su modo de acción, se dice que las tetraciclinas atacan a las bacterias ubicadas en el espacio extracelular pero también a aquellas alojadas en el espacio intracelular. Para esto el fármaco debe introducirse en la célula y este ingreso depende de la liposolubilidad, o mejor dicho el coeficiente de participación lípido/agua de cada antibiótico.¹

2.2 ESPECTRO ANTIBACTERIANO

Las tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro cuyo espectro se superpone a la de las penicilinas y cefalosporinas, aminoglucosidos y cloramfenicol. Actúa contra bacterias grampositivas y gramnegativas. También son efectivos contra algunos microorganismos que son resistentes a agentes que ejercen sus efectos sobre la pared de la célula bacteriana, como Rickettsia, Mycoplasma, Chlamydia (los agentes de uretritis, linfogranuloma venérea, psitocosis, conjuntivitis de inclusión y tracoma) . Ureoplasma, algunas micobacterias atípicas y amibas. Tienen poca actividad contra los hongos.²⁻⁹

Las tetraciclinas inhiben la Neisseria gonorrhoeae y muchas cepas de Neisseria meningitidis pero puede desarrollarse resistencia si se usa una tetraciclina como único tratamiento para la gonorrea.

Las tetraciclinas son activas contra muchas espiroquetas, incluyendo Borrelia recurrentis, Borrelia burgdorferi (enfermedad de Lyme), Treponema pallidum y Treponema pertenue. También son susceptible cepas de Mycobacterium murinum.

Se alcanzan concentraciones elevadas en el contenido intestinal ya que mucha de las tetraciclinas se absorben en forma incompleta en el tracto gastrointestinal. Se produce una alteración intensa en la flora entérica dentro de las 48 horas de la administración diaria en dosis convencionales de estos agentes. Muchos microorganismos coliformes aerobios y anaerobios y bacterias esporuladas grampositivas son sensibles, los cuales pueden ser suprimidos en forma notable durante los tratamientos prolongados antes de que reaparezcan cepas resistentes. Las heces se vuelven más blandas e inodoras y adquieren un color amarillo verdoso. Sin embargo a medida que la cuenta de coliformes fecales declina se produce el crecimiento excesivo de microorganismos resistentes a las tetraciclinas.²⁻⁹

2.3 RESISTENCIA BACTERIANA

Las tetraciclinas su resistencia se establece lentamente y generalmente son cruzadas para todas ellas. El fenómeno de la resistencia es tan común en las tetraciclinas que ya no son eficaces para tratar la mayor parte de las infecciones estafilocócicas, ni tampoco infecciones cardiacas por estreptococos. La resistencia de las tetraciclinas puede explicarse en ocasiones por la falta de permeabilidad del microorganismo o de las tetraciclinas y también por mutantes que han perdido un mecanismo de transporte activo presente normalmente para mover las tetraciclinas y de este modo el agente ya no se concentra en el interior de la célula. Este último tipo de resistencia a la tetraciclina es controlado por plasmidos.

Durante muchos años fue un dogma que la resistencia cruzada entre diversas tetraciclinas era completa en general, esto es verdad, pero ahora se sabe que algunas cepas de estafilococos todavía son sensibles a la minociclina.⁶

En especial son resistentes a las tetraciclinas hongos, enterococos, proteus y pseudomonas. En ocasiones la tetraciclina produce la denominada colitis asociada a antibióticos la flora normal se restablece varios días después de su suspensión.⁹

CAPITULO III

3. FARMACOCINETICA

3.1 ABSORCION

Las tetraciclinas se absorben en forma irregular e incompleta en el tracto gastrointestinal despues de su ingestión e incluso el 30% se excreta sin cambios. El porcentaje que no se absorbe aumenta a medida que se incrementa la dosis. A pesar de lo dicho, la absorción suele ser adecuada para combatir casi todas las infecciones. Se absorben especialmente en el estomago y la zona superior del yeyuno e ileón. La absorción en la zona inferior del ileón es mucho menor y casi no hay absorción en el colon.²⁻⁸

Los alimentos disminuyen la absorción (excepto en lo que respecta a la doxiciclina) así, como las sales de calcio, magnesio, hierro y aluminio y la leche en grado moderado, dado que las tetraciclinas forman productos de quelación no absorbibles con los metales pesados. La adición de fosfato (como en el caso del complejo del fosfato de tetraciclina) puede neutralizar parcialmente el efecto quelante del calcio. En orden de potencia decreciente de absorción están: doxiciclina, minociclina, metaciclina, demeclociclina, tetraciclina, clorotetraciclina y oxitetraciclina.¹⁰

La oxitetraciclina y la tetraciclina se absorben en forma incompleta. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 2 o 4 horas después de una sola dosis oral. La vida media de estos esta entre 6 a 12 horas y a menudo se administran 4 veces al día.¹⁰

Por lo general la demeclociclina y la metaciclina se administran en dosis diarias menores que las anteriores. También se absorben en forma incompleta, pero tienen vida media de aproximadamente 16 horas y las concentraciones plasmáticas efectivas pueden persistir durante 24 a 48 horas.⁹

Deben utilizarse dosis diarias aun menores en la doxiciclina y monociclina por vía oral acausa de sus vidas medias prolongadas de 16 a 18 horas y de que son bien absorbidas. Se obtienen concentraciones máximas 2 horas después de una dosis oral y se mantiene durante 8 a

12 horas. Las concentraciones plasmáticas son equivalentes cuando la doxiciclina se da por vía oral o parenteral. El alimento no interfiere con la absorción de la doxiciclina ni de la minociclina. (véase cuadro C).⁴

NOMBRE COMUN	NOMBRES REGISTRADOS	ORIGEN	VIDA MEDIA EN HORAS	INTERVALO ENTRE DOSIS EN HORAS	DOSIS
Tetraciclina (Clorhidrato)	Ambramicina A-Solmicina Acromicina Ciclotetril Steclin	Natural o semisintética 8,5 6 1-2 g por día			
Clortetraciclina	Aureomicina	Natural	5-6	6	1-2 g por día
Oxitetraciclina	Terramicina	Natural	9-6	6	1-2 g por día
Demeclociclina	Lodemicina	Natural	12	6-12	300-1200 mg por día
Metaciclina	Rondomicina	Semisintética	14	6-12	600 mg por día
Doxiciclina	Vioramicina	Semisintética	15-17	12-24	Primer día: 200 mg Siguietes: 100 mg
Minociclina	Minocina	Semisintética	17-19	12	Primera toma: 200 mg Luego: 100 mg/Rhz

Cuadro C

1) Por vía bucal: Se absorben en el duodeno y en menor proporción, en el intestino delgado: los alimentos pueden interferir este paso con excepción de la doxiciclina y la minociclina que pueden ingerirse con comidas.

La absorción no se produce de manera rápida, de manera que la concentración sanguínea máxima se produce a las 3 a 6 horas, persistiendo niveles de antibióticos durante 24 horas. Después de una sola toma; con una administración cada 6 horas, se alcanzan niveles continuos de 2 a 5 mcg/ml, según la dosis.

La demeclociclina se observan concentraciones hemáticas más elevadas unos 7 mcg/ml con la dosis de 500 mg. Siguiendo luego la tetraciclina nivel máximo 3mcg/ml con 500 mg, la

Oxiteraciclina 1.5 mcg/ml con 500 mg.

Por su parte la doxiciclina requiere dosis mucho menores para producir nivel hemático que el mismo que la tetraciclina nivel máximo 3 mcg/ml con 200 mg y se mantiene en la sangre mucho más tiempo, hasta 72 horas por excreción renal muy lenta. La limeciclina da niveles sanguíneos mayores que la tetraciclina.

2) Vía parenteral: Por vía intramuscular y subcutánea, la absorción es excelente con la oxitetraciclina, la tetraciclina pero especialmente con los preparados de gran solubilidad como la rolitetraciclina.¹⁶

Efectivamente los niveles hemáticos obtenidos en este último preparado son claramente superiores a los obtenidos con el clorhidrato de tetraciclina concentración máxima 4 mcg/ml con dosis de 250 mg de tetraciclina.

Debe señalarse que esta vía es dolorosa, causa irritación local, pero las molestias son menores con la rolitetraciclina.¹¹

3) Por vía Intravenosa: No es una vía factible de absorción ya que puede causar daño hepático severo; siendo en mayor frecuencia con disfunciones renales.⁶

3.2 DISTRIBUCION

El volumen de la distribución aparente de muchas de las tetraciclinas es mayor que el agua corporal. Se unen a las proteínas plasmáticas en un grado variable. Todas las tetraciclinas se concentran en el hígado y se excretan hacia el intestino, a través de la bilis, siendo reabsorbibles en forma parcial. La disminución de la función hepática o la obstrucción del conducto biliar de estos agentes y su consecuente persistencia a la sangre. Pueden estar presentes en la sangre durante largo tiempo después de la suspensión del tratamiento ya que ingresan en la circulación enterohepática.²

La inflamación de las meninges no es un prerrequisito para el pasaje de las tetraciclinas hacia el líquido cefalorraquídeo: las mayores determinantes son la vía de administración y la

duración del tratamiento. La inyección de una tetraciclina por vía intravenosa produce una apación gradual en el líquido cefalorraquídeo en un periodo de 6 horas.⁹⁻¹⁰

La penetración en la mayoría de los otros líquidos y tejidos es excelente. Las concentraciones obtenidas en el líquido sinovial y en la mucosa de los senos maxilares se aproximan a los plasmáticos. Las tetraciclinas atraviesan la placenta y entran en circulación fetal en el líquido amniótico. También se encuentran concentraciones bastante altas de estos fármacos en la leche materna.⁹⁻¹⁰

La distribución en tejidos y líquidos corporales es variable para cada sector orgánico con algunas diferencias según la fórmula química del preparado.

La penetración tisular depende de la liposolubilidad de la molécula, que es notable para la doxiciclina y más aun para la minociclina.

Hay buena penetración en los huesos, los órganos genitales femeninos, la próstata, los pulmones y gran concentración en bilis, en una cantidad de 5 a 20 veces superior a la sanguínea. El pasaje al líquido cefalorraquídeo es pobre con excepción de la minociclina.¹

3.3 EXCRECION

Las tetraciclinas se excretan fundamentalmente en la orina por filtración glomerular y en menor extensión por la bilis y la leche durante la lactancia. La oxitetraciclina se excreta principalmente por la orina y la clortetraciclina por la bilis. Todas las tetraciclinas se excretan por la orina y por las heces: el riñón es la vía principal para la mayoría de ellas. El estado de la función renal afecta significativamente su excreción, ya que la depuración de estos fármacos se realiza por filtración glomerular. Del 20 a 25% de una dosis intravenosa de 0.5 g de tetraciclina se excretan por la orina durante 24 horas; el 20 a 55% de una dosis oral se excreta por la orina. Un 10 a 35% de una oxitetraciclina se excreta por la orina en forma activa por que es detectable dentro de los 30 minutos de su administración y alcanza una concentración máxima de cerca de 5 horas después de ella. El porcentaje de depuración renal de la demeclociclina es menor del

50% del de la tetraciclina. Alrededor del . 3% de la metaciclina se excreta sin cambios por la orina.⁹⁻¹⁰

Debe hacerse una distinción importante en caso de la doxiciclina por el hecho de que no se eliminan por las mismas vías que las otras tetraciclinas cuando se usan dosis convencionales y no se acumula en forma significativa en la sangre de los individuos con insuficiencia renal. Por lo tanto es una de las tetraciclinas más seguras para el tratamiento de las infecciones extrarrenales en esas personas. La doxiciclina se excreta por la heces en su mayor parte como un conjugado inactivo o tal vez como un quelato, por esta razón tiene un impacto menor sobre la microflora intestinal. Se presenta en concentraciones variables en las heces por que estos agentes se absorben en forma incompleta cuando se dan por vía oral o cuando se excretan en la bilis hacia el intestino. Esta vía de eliminación se produce aun con la administración parenteral de estos fármacos como resultado de la excreción bilis.²⁻⁹

CAPITULO IV

4. FARMACODINAMIA

4.1 ACCIONES SISTÉMICAS HIGADO Y RIÑÓN

Las tetraciclinas producen en general pocos efectos sistémicos cuando se administran en los animales y en el hombre; la inyección intravenosa no modifica la presión arterial ni la respiración y se requieren dosis muy elevadas (alrededor de 200 mg/kg) para provocar la muerte, paro respiratorio, previa producción de convulsiones.

La administración continuada de esos antibióticos no provocan en general trastornos, a menos que se utilicen dosis elevadas en los animales, en cuyo caso pueden producirse lesiones degenerativas y necróticas a nivel del hígado y riñón. En pacientes humanos, las tetraciclinas, especialmente por vía intravenosa y en mujeres embarazadas, son capaces de producir con dosis elevadas lesiones hepáticas del tipo degeneración grasa comprobado por examen anatomopatológico.

Alguna vez pueden producirse lesiones renales que se revelan por albuminuria y aun aminoaciduria (síndrome de Fanconi), pero las mismas se deben al uso de tetraciclinas viejas, que contienen epitetraciclinas, que son las tóxicas en este caso; también las epitetraciclinas se forman cuando se agrega ácido cítrico a las tetraciclinas en cápsulas, por lo que dichas mezclas no deben usarse.

Pero además, las tetraciclinas tienen la propiedad de provocar una elevación de la concentración de urea en la sangre en los casos de insuficiencia renal (no sucede cuando existe función renal normal).

Se sabe que este efecto deriva de una acción catabólica de las tetraciclinas, bien demostrada. Por otra parte, la doxiciclina no produce el citado efecto.

4.2 ACCION LOCAL SUPERINFECCION

Las tetraciclinas son irritantes locales, pudiendo producir dolor, induración y aun necrosis después de las inyecciones intramusculares y flebitis por administración intravenosa; a nivel del tracto gastrointestinal, pueden producir vómitos y diarrea por irritación local. En ese sentido, la oxitetraciclina es la droga más irritante, siguiendo luego la tetraciclina, demeclociclina, doxiciclina y finalmente la rolitetraciclina, la menos irritante.

Pero los trastornos más serios observados a nivel del tracto digestivo obedecen no tanto a fenómenos imitativos sobre las mucosas como en la superinfección por microorganismos resistentes o no susceptibles a las tetraciclinas. Ya que la absorción de las mismas en el tracto digestivo no es rápida ni completa da lugar a altas concentraciones del antibiótico en el mismo, que lleva a la supresión de la mayor parte de la flora microbiana, con aparición de heces blandas, inodoras y de color amarillento. Al desintegrarse dicha flora normal, deja un vacío que se llena por habitantes peormente dispuestos en una palabra, se produce un crecimiento excesivo de microorganismos patógenos tales como la *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Cándida albicans* y sobre todo el *Staphylococcus aureus*, cepas resistentes a las tetraciclinas, con producción de gastroenteritis, que pueden ser mortales. Esta superinfección puede afectar otros órganos provocando infecciones urinarias, vaginales y pulmonares (moniliasis).¹¹

CAPITULO V

5. REACCIONES COLATERALES Y TOXICIDAD

Los efectos tóxicos, colaterales y secundarios son posibles y están en relación con las dosis y tiempo de duración de suministro o las circunstancias fisiológicas o patológicas del paciente.¹

Las náuseas, el vómito y la diarrea son las manifestaciones más frecuentes para discontinuar la medicación con tetraciclinas. Las tetraciclinas, si se ingieren (en particular la oxitetraciclina), producen irritación gastrointestinal que depende de la dosis; en particular náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. En consecuencia, deben utilizarse con enorme cuidado en personas con úlcera péptica.^{9-10.}

Frecuentemente se desarrollan proclitís y estomatitis. Estas condiciones son más frecuentes con las familias de las tetraciclinas que con cualquier otro antibiótico y pueden estar relacionadas con cambios en la flora intestinal lo mismo que una irritación directa por la tetraciclina sobre la mucosa del intestino. Es importante que la diarrea leve inespecífica comúnmente relacionada con la administración bucal de la tetraciclina sea diferenciada de la diarrea producida por la superinfección del intestino con *Staphylococcus aureus* con producción de enterocolitis, una complicación que pone en peligro la vida y que debe ser rápidamente reconocida y tratada. También puede producirse diarrea como resultado de los efectos irritativos de las tetraciclinas por vía oral; aunque son frecuentes y fluidas, las deposiciones no contienen sangre ni leucocitos. Es importante distinguir este tipo de diarrea de la que resulta de la colitis pseudomembranosa causada por crecimiento excesivo de *Clostridium difficile*, una complicación con riesgo potencial de muerte, por lo tanto esta última exige interrupción inmediata de la administración de la tetraciclina, emprender medidas de sostén y usar nuevos antibióticos (vancomicina por vía oral), ya que en este tipo de diarrea las heces se vuelven blandas, uniformes y sin olor y puede surgir infección. La leche y los antiácidos a base de calcio y aluminio aminoran los síntomas gastrointestinales de las tetraciclinas ingeribles, pero pueden disminuir su absorción. La aplicación intravenosa puede desencadenar tromboflebitis, reacción que es llevada al mínimo si se conserva la concentración de tetraciclina en niveles menores de

0.5% . Se ha observado sobrecrecimiento de monillas en gran número de ocasiones durante la terapéutica con tetraciclinas, sin embargo, algunos artículos cuestionan esta aseveración. Puede ocurrir alteración en la absorción de la vitamina K, conduciendo a una inadecuada formación de protrombina y los subsecuentes problemas de sangrado. Después de unos cuantos días de uso bucal, las tetraciclinas tienden a modificar la flora normal. Aunque algunos microorganismos coliformes son suprimidos, Pseudomonas, Proteus, Stafilococos coliformes resistentes, Clostridia y Cándida se vuelven prominentes.⁷⁻¹¹

5.1 EFECTOS SOBRE LA FLORA MICROBIANA NORMAL

Estos antibióticos actúan sobre la mayoría de los microorganismos normales de la boca y del intestino grueso. La supresión de estas bacterias les elimina de la competencia del medio y facilita la proliferación de microorganismos resistentes. Estos suelen ser de tres tipos:

(1) En primer lugar la Cándida albicans, provoca moniliasis de distinta gravedad y extensión de acuerdo a la presencia o no de factores predisponentes. En la boca pueden hallarse diversas formas, subagudas (como la lengua dolorosa antibiótica) o agudas (muguet). En el tracto gastrointestinal aparece como diarreas y prurito anal. Las más graves son las moniliasis generalizadas que pueden comprometer otros órganos como el riñón, el corazón, el cerebro y los pulmones y que con frecuencia son mortales.

(2) Generalmente más graves resultan las infecciones producidas por estafilococos resistentes, ya que con frecuencia son resistentes también a otros antibióticos. Son capaces de provocar enterocolitis con diarreas profusas tipo coliforme (acuosas) con vómitos, que llevan a la deshidratación y al colapso.

(3) Finalmente pueden producirse infecciones por bacilos gram negativos resistentes a las tetraciclinas. Los más frecuentes son el Proteus mirabilis y la Pseudomonas aeruginosa.⁴

En un 20 a 30 % de las personas que reciben estos fármacos aparecen trastornos gastrointestinales, que incluyen queilosis, lengua negra y vellosa, glositis y prurito anogenital,

ardor, dolor y tenesmo. Las erupciones cutáneas de todos los tipos pueden surgir, en particular las de la variedad morbiliforme y la urticaria, y en casos graves, *dermatitis exfoliativa*. Las erupciones cutáneas pueden acompañarse de fiebre, eosinofilia, edema angioneurótico o choque anafiláctico, que supuestamente es más común después del uso de demeclociclina.²

5.2 EFECTOS FOTOTOXICOS

La demeclociclina y la doxiciclina pueden causar dermatitis fototóxica produciendo reacciones cutáneas leves a graves y los individuos tratados y expuestos a la luz solar; este fenómeno es una reacción fototóxica y puede encontrarse en un 1 a 2 % de los pacientes que reciben demeclociclina. Puede desarrollarse unicóclisis y pigmentación de las uñas en forma simultánea, afecta principalmente a las personas rubias.⁹

Tras la administración de tetraciclina también puede observarse reacciones cutáneas de tipo porfina. Otras reacciones incluyen eritema fijo medicamentoso, pigmentación amarilla de las lúnulas de los dedos de manos y pies y de cutis osteoma, dermatitis de contacto, erupciones máculopapulares y urticarias, edema angioneurótico, eritema multiforme, prurito, dermatitis exfoliativa y una erupción acneiforme.¹⁰

5.3 EFECTOS HEPATICOS

Puede presentar toxicidad hepática con uso durante el embarazo, en pacientes con insuficiencia hepática persistente y cuando se dan dosis altas por vía intravenosa.⁹

En 1951, Lepper observó por primera vez toxicidad hepática causada por tetraciclina en pacientes que recibían grandes dosis orales o intravenosas de tetraciclina. El estudio microscópico del hígado revela cambios citoplasmáticos, como aparición de pequeñas vacuolas y un aumento en el contenido graso. La Oxitetraciclina y la Tetraciclina parecen ser menos hepatotóxicos que los otros fármacos de este grupo. La mayoría de las reacciones de este tipo se presenta en los pacientes que reciben 2 gr o más del fármaco por vía parenteral por días; no

obstante, este efecto también puede producirse cuando se administran grandes cantidades por vía oral. Las embarazadas parecen tener una susceptibilidad particular al daño hepático grave inducido por la tetraciclina. Primero aparece ictericia, pudiendo seguirse azoemia, acidosis, y shock irreversible. El hígado presenta una infiltración grasa difusa; aunque durante el embarazo el depósito de grasa hepática aumenta, la cantidad parece ser aun mayor después de la exposición a una tetraciclina. Se ha comunicado necrosis hepática con dosis diarias de 4 gr más por vía intravenosa.⁹⁻¹⁰

5.4 EFECTOS RENALES

Las tetraciclinas pueden agravar la uremia en pacientes con nefropatía mediante la inhibición de la síntesis proteica provocando un efecto catabólico; se ha reportado azoemia a partir del metabolismo de los aminoácidos.²

En síndrome de Fanconi se ha asociado con el uso de tetraciclinas vencidas o degradadas, por lo que deben guardarse solo hasta su fecha de expiración en recipientes sellados, y almacenarse a resguardo de la luz y la humedad de lo contrario apareciera un cuadro clínico de náuseas, vómitos, poliuria, polidipidía, proteinuria, acidosis, glucosuria y aminoaciduria; se ha informado que la doxiciclina produce una cantidad menor de efectos colaterales renales que las otras tetraciclinas, sin embargo se ha sugerido una posible asociación entre este fármaco y la producción de insuficiencia renal. Se ha observado diabetes insípida nefrótica en algunos pacientes que reciben demeclociclina, explotándose este fenómeno para el tratamiento de la secreción inadecuada crónica de hormona antidiurética.⁹⁻¹⁰

5.5 EFECTOS DENTALES

Resulta de especial relevancia en odontología la capacidad de las tetraciclinas de producir pigmentaciones endógenas de la corona dentaria, cuando se administran en la época de la formación de los dientes en dosis suficientemente fuertes.

Las tetraciclinas pueden unirse a los dientes que no han hecho erupción en el momento de su desarrollo y calcificación, con formación de complejos de tetraciclina (ortófosfato de calcio). La unión del antibiótico depende de cada tipo de tetraciclina y de la dosis total administrada y no de la duración del tratamiento.

Actualmente es evidente que las tetraciclinas pueden pigmentar tanto a los dientes primarios como a los permanentes cuando se administran, durante su desarrollo, en dosis terapéuticas. Existen evidencias de que también puede provocar hipoplasias.

El momento en que pueden desarrollar este defecto coincide con el de la calcificación de los dientes. En el que puede apreciarse que el peligro comienza a partir del quinto mes de vida intrauterina y se prolonga hasta los 6 a 12 años. En la práctica se ha demostrado que las tetraciclinas atraviesan la barrera placentaria y provocar la pigmentación de los dientes.⁴

La pigmentación se produce por incorporación de las tetraciclinas al tejido que se calcifica, por un mecanismo aún no bien aclarado. Al respecto parece jugar un papel importante la acción quelante de estos antibióticos que al unirse al calcio se incorporarían a la superficie del cristal de hapatita. Para otros autores la fijación se haría sobre la matriz orgánica y para otros se incorporaría al interior del cristal. Lo importante desde un punto de vista clínico, es que la tetraciclina queda definitivamente incorporada al seno del tejido y que sólo es removida por descalcificación o remodelación, tal como sucede en el hueso. Como los tejidos duros del diente no sufren esos procesos, la fijación de la tetraciclina y la pigmentación que provoca deben darse por definitivas.²⁻⁵

La pigmentación producida (discoloración) puede ir desde un color amarillo o amarillo grisáceo a un marrón o pardo oscuro, pasando por tintes del anaranjado. La intensidad varía desde los casos leves en los que se descubre solamente con el examen odontológico hasta los graves en que constituye un defecto estético notable. Las condiciones que determinan estas características clínicas no han podido ser bien precisadas. Se ha observado que en algunas ocasiones la pigmentación tiende a aclararse después de erupcionado el diente. También y con

más frecuencia ha podido verse que se obscurece a medida que pasa el tiempo. Se ha pretendido adjudicar ese comportamiento, así como la escala cromática de la pigmentación a la diferencia entre los preparados de las distintas tetraciclinas. Pero en esto las conclusiones no son muy claras.

Un índice de la presencia de las tetraciclinas en el diente es su fluorescencia. Este fenómeno puede observarse tanto en el diente pigmentado, cuando es iluminado por luz ultravioleta, como en los cortes histológicos. Ha servido para ubicar el sitio en que se fija el antibiótico. A los fines clínicos solo interesa destacar que lo hace en mucho mayor proporción en la dentina que en el esmalte.⁴

5.6 EFECTOS ESQUELETALES

Las tetraciclinas actúan también en el esqueleto durante la gestación y la infancia. Se ha demostrado una depresión del 40% de crecimiento lineal en prematuros según fuera determinado por la medición de los peronés y huesos de brazos pudiendo ser un desarrollo incompleto temporal o permanente. También aparecen, después de administrar tetraciclina en cualquier grupo de edad, manchas amarillas, pardas o grises, y pequeñas depresiones en las uñas. Al parecer la oxitetraciclina y la doxiciclina son las que tienen menor posibilidad de unirse a los dientes y hueso.²⁻⁹

5.7 EFECTOS HEMATOLÓGICOS

Estos efectos son poco frecuentes e incluyen anemia, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia megaloblástica, eosinofilia, trombocitopenia, leucocitosis, púrpura no trombocitopénica, neutropenia y alteraciones de la coagulación.

5.8 EFECTOS INMUNOLOGICOS

Los efectos inmunológicos incluyen reacciones anafilácticas y anafilactoides, erupciones cutáneas, alteraciones hematológicas y reacción de Jarisch-Herxheimer. Se ha descrito el caso de un paciente que presentó alteraciones multisistémicas con la administración de tetraciclina.

5.9 EFECTOS NEUROLOGICOS

Las tetraciclinas pueden causar hipertensión intracraneal benigna en recién nacidos, niños y adultos. Los síntomas pueden incluir cefalea, falta de equilibrio, náuseas, vómitos, diplopia, visión borrosa, fotofobia y tinnitus. El examen oftalmológico muestra papiledema.

Tras la administración de oxitetraciclina a un paciente de 67 años de edad, a dosis de 250mg 4 veces al día, se ha descrito alucinaciones y coma. También se ha observado que la oxitetraciclina puede agravar la miastenia gravis. Con la administración de tetraciclina se ha descrito un caso de miopatía reversible.

5.10 EFECTOS OFTALMOLOGICOS

Los efectos oculares de la hipertensión intracraneal benigna inducida por tetraciclina han sido descritos en el apartado de efectos neurológicos. Otras reacciones secundarias de la tetraciclina son la miopatía pasajera y la pigmentación conjuntival.

5.11 EFECTOS PULMONARES

Como componente de una reacción anafiláctica puede producirse dolor respiratorio. Otras reacciones asociadas con la administración de tetraciclina incluyen asma inducido por inhalación y síndrome de Loeffler.

5.12 EFECTOS CARDIOVASCULARES

La toxicidad cardiovascular es poco frecuente y debido a reacciones de hipersensibilidad. Se ha reportado shock anafiláctico, pudiendo darse tromboflebitis tras administración intravenosa.¹³

CAPITULO VI

6. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

6.1 CONSIDERACIONES GENERALES:

Debido al amplio espectro antimicrobiano, las tetraciclinas tuvieron mucho auge sobre todo debido a su uso sin diagnóstico bacteriológico. Pero en la actualidad, su uso ha disminuido considerablemente debido a sus inconvenientes de reacciones adversas especialmente de provocar superinfección, la frecuencia de la resistencia bacteriana que han producido y también por el hecho de no ser bactericidas, lo que es importante en los casos graves. La pérdida de su valor se advierte en los esquemas modernos de elección de antibióticos en que las tetraciclinas no figuran, salvo excepción, como los antibióticos de primera elección. En los casos de infecciones graves, en que es necesario actuar rápidamente, antes de haber establecido el diagnóstico bacteriológico, se prefiere actualmente administrar un antibiótico bactericida de espectro algo amplio o bien dos antibióticos bactericidas con diferentes espectros.

Nunca han de administrarse tetraciclinas cuando es necesario una acción bactericida, como es el caso de la endocarditis bacteriana. Sin embargo, las tetraciclinas conservan algunas indicaciones importantes.¹¹

6.2. INFECCIONES POR BACILOS GRAMNEGATIVOS

Las tetraciclinas son muy efectivas en ciertas infecciones por los citados gérmenes, en primer lugar la brucelosis.

a) Brucelosis. Los antibióticos de amplio espectro, en primer lugar las tetraciclinas, han revolucionado el tratamiento de esta enfermedad producida por gérmenes del género *Brucella*, con resultados brillantes tanto en las formas agudas como en las crónicas. Actualmente, dado el sinergismo de las tetraciclinas con la estreptomicina, se aconseja dicha asociación sobre todo para reducir la frecuencia de las recaídas. Las tetraciclinas son pues los antibióticos de primera elección, pudiendo administrarse el clorhidrato de tetraciclina, 500 mg, o bien clorhidrato de

demeclociclina, 300 mg, por vía bucal cada 6 horas durante tres semanas; en los casos graves o cuando no sea posible aquella vía, se empleará la intramuscular, rolitetraciclina, 350 mg (equivalente 250mg de tetraciclina) o bien oxitetraciclina, 250 mg cada 6 horas, o aun la vía intravenosa, 700 mg de rolitetraciclina (500mg de tetraciclina) cada 12 horas, o bien la oxitetraciclina 500 mg en la misma forma, para pasar a la vía bucal cuando sea posible. La estreptomocina se administra a la dosis de 500 a 1000mg por vía intramuscular cada 12 horas durante las 3 semanas de tratamiento. Los resultados obtenidos son espectaculares; la temperatura se normaliza en 3 a 4 días, cede rápidamente la sintomatología clínica y la bacteremia desaparece dentro de la semana; esta respuesta inmediata se produce en el 100% de los casos, al punto que si no aparece, debe hacer desecharse el diagnóstico de brucelosis. Pero a veces se producen recaídas que obligan a un retratamiento. Estos resultados exitosos no requieren estadísticas para demostrarlo, pues se trata de una medicación clásica.

b) Cólera Asiático. También en esta enfermedad producida por el *Vibrio cholerae* las tetraciclinas constituyen la droga de primera elección.

El tratamiento del cólera consiste fundamentalmente en la rehidratación, sobre todo con la administración intravenosa de soluciones electrolíticas; como agentes antimicrobianos se utilizan las tetraciclinas, comenzando con la vía intravenosa, como se describió para la brucelosis o bien el clorhidrato de oxitetraciclina, 500 mg por flebotomía cada 12 horas y cuando el paciente no presenta ya vómitos y ha recobrado la conciencia, se pasa a la vía bucal, administrando las mismas dosis que en aquella afección cada 6 horas durante una semana.

Los resultados son muy satisfactorios, si se hidrata convenientemente al paciente; desaparecen los síntomas así como los bacilos de las heces y los enfermos curan en pocos días, pudiendo ser dados de alta aun a las 72 horas.

c) Peste. En esta enfermedad transmisible, producida por la *Yersinia pestis*, la estreptomomicina es la droga de primera elección, siendo las tetraciclinas de segunda elección, conviniendo la asociación para evitar usar dosis demasiado elevadas de la primera que serían necesarias. Las tetraciclinas se administran por vía intravenosa como para la brucelosis durante las primeras 24 a 48 horas, para seguir luego con la vía bucal, lo mismo que en aquella enfermedad, durante 8 a 10 días. Los resultados son excelentes.

d) Disentería bacilar. En esta enfermedad producida por gérmenes del género *Shigella*, la ampicilina es el antibiótico de primera elección, quedando las tetraciclinas como de última elección por su menor eficacia y también por el desarrollo de resistencia a los gérmenes que se han producido en los últimos años. Por lo tanto, si se emplean deben determinarse previamente la susceptibilidad de los microorganismos a dichas drogas.

Las tetraciclinas deben administrarse en dosis algo elevadas, 500 mg de clorhidrato de tetraciclina u oxitetraciclina, o bien 300 mg de clorhidrato de demeclociclina cada 6 horas- en los niños 40 mg/kg del primero y segundo o 25 mg/ kg del tercero por día (en cuatro tomas)- por vía bucal, pudiendo utilizarse la vía intramuscular intravenosa en caso de necesidad.

Los resultados son satisfactorios y los síntomas desaparecen en 24 a 72 horas, así como los bacilos disentéricos en las heces. Esta respuesta se observa prácticamente en todos los casos- en una estadística, 1400 casos-, siempre que los gérmenes sean susceptibles.

e) Neumopatías por bacilos gramnegativos: En la neumonía, bronconeumonía y en las complicaciones broncopulmonares de la gripe o influenza, en las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, cuando los gérmenes causales son bacilos gramnegativos (investigados en el esputo) como la *Klebsiella pneumoniae* o bacilo de Friedländer y el *Haemophilus influenzae* o bacilo de Pfeiffer, las tetraciclinas están indicadas, lo mismo en las infecciones mixtas, tan frecuentes en estos casos, pero no son los antibióticos de primera elección. Se utiliza el clorhidrato de tetraciclina o la oxitetraciclina a la dosis de 250 a 500 mg por vía bucal cada 6 horas, el clorhidrato de demeclociclina, 300 mg cada 12 o 6 horas, o bien el hidrato de

doxiciclina, 100 mg cada 12 horas el primer día y luego una vez por día, vía bucal. En casos graves se empleará la vía intravenosa, la rolitetraciclina a la dosis de 350 mg o la oxitetraciclina 250 mg (el doble en pacientes muy graves) ; si no es posible la vía bucal y no es necesaria la intravenosa, se utilizará la intramuscular, la rolitetraciclina a la dosis anterior o la oxitetraciclina 250 mg cada 12 horas. El tratamiento a de durar hasta que hayan transcurrido 2 a 3 días de desaparecida la fiebre y demás síntomas.

Los resultados son satisfactorios, si los gérmenes son susceptibles y corresponden a todas las tetraciclinas.

6.3. OTRAS INFECCIONES BACILARES:

a) Chancro blando.

Chancroide es una enfermedad de transmisión sexual producida por el *Haemophilus ducreyi*, sede rápidamente a las tetraciclinas, antibióticos de primera elección; se administra el clorhidrato de tetraciclina o la oxitetraciclina, 250 a 500 mg cada 6 horas durante 4 a 5 días. Los resultados son excelentes, pero puede existir el peligro de enmascarar una sífilis concomitante, por lo que debe efectuarse examen clínico y serológico por 3 a 6 meses.

b) Granuloma inguinal.

Enfermedad de transmisión sexual producida por el *Calymmatobacterium granulomatis*, cura rápidamente con las tetraciclinas, droga de primera elección; se usa generalmente el clorhidrato de tetraciclina, 500 mg cada 6 horas durante 10 a 15 días con resultados excelentes.

6.4. INFECCIONES POR COCOS GRAMNEGATIVOS:

a) Gonorrea o Blenorragia.

En esta afección de transmisión sexual producida por la *Neisseria gonorrhoeae* la penicilina G es la droga de primera elección por vía parenteral y la ampicilina o la amoxicilina por vía bucal, empleándose las tetraciclinas en caso de hipersensibilidad alérgica para aquellos

antibióticos o fallas (resistencia bacteriana).

En cuanto al plan de administración, la Secretaría de Estado de Salud Pública y el Grupo Científico de la Organización Mundial de la Salud recomienda el clorhidrato de tetraciclina por vía bucal. 500 mg cada 6 horas durante 5 días. No hay inconveniente ni tampoco ventaja de reemplazar a aquella droga por la oxitetraciclina a la misma dosis, o el clorhidrato de demeclociclina, 300 mg, 4 veces por día por durante 5 días.

b) Meningitis meningocócica.

La penicilina G constituye la droga de elección, empleándose las tetraciclinas en caso de reacciones adversas o fracaso de la droga anterior. Se utilizarán los preparados de tetraciclina por vía intravenosa-obligada para todo caso de meningitis- y dosis elevadas, por ejemplo rolitetraciclina, 7 mg/kg cada 8 horas o 14 mg/kg cada 12 horas preferentemente por fleboclisis.

6.5. INFECCIONES POR COCOS GRAMPOSITIVOS:

a) Neumopatías por cocos grampositivos.

En los casos de neumonía, bronconeumonía, bronquitis aguda (especialmente exacerbaciones de bronquitis crónica), absceso pulmonar, bronquiectasias, cuando los microorganismos casuales son susceptibles a las tetraciclinas (examen del esputo), como en el caso del *Diplococcus pneumoniae* o neumococo (existen cepas resistentes) el *Streptococcus pyogenes* o *Streptococo hemolítico beta*, las tetraciclinas son activas y pueden emplearse en la misma forma que las neumopatías por bacilos gramnegativos, existiendo muchas veces infecciones con flora mixta.

b) Infecciones estafilocócicas.

Con respecto a estas infecciones, debe señalarse que la mayoría de las cepas del *estafilococcus aureus* son resistentes a las tetraciclinas. En este caso de estafilococos resistentes, que está indicado la penimeciclina, 500 mg cada 8 a 12 horas, vía intramuscular. Es necesario una amplia experiencia antes de dar conclusiones en los resultados.

6.6. INFECCIONES POR BACILOS GRAMPOSITIVOS

a) Carbunco.

El antibiótico de primera elección en estos casos es la penicilina G a la que es muy susceptible el *Bacillus anthracis*, empleándose las tetraciclinas en caso de alergia grave a aquella. Las drogas a utilizar y las vías de administración son las mismas que en la brucelosis. Los resultados son excelentes.

b) Gangrena gaseosa.

En la miositis y la celulitis producidas por bacterias anaerobias del género *Clostridium*, las tetraciclinas son los antibióticos de última elección, la penicilina G de primera elección. El tratamiento ha de acompañarse del desbridamiento quirúrgico de los tejidos necrosados y las tetraciclinas deben utilizarse por vía intravenosa; así, puede emplearse la rolitetraciclina 700 mg a la oxitetraciclina 500 mg, en todos los casos cada 12 horas, siendo conveniente la infusión intravenosa, y en casos muy graves, estas dosis se suministrarán cada 6 horas.

6.7. INFECCIONES POR MICOPLASMAS Y CLAMIDIAS

a) Neumonía típica primaria.

Esta afección aguda, con manifestaciones pulmonares (neumonitis), por *Mycoplasma pneumoniae* o agente de Eaton, se trata con tetraciclinas drogas de primera elección, generalmente el clorhidrato de demeclociclina por vía bucal 300 mg, 3 veces por día durante una semana; las tetraciclinas clásicas, como el clorhidrato de tetraciclina o oxitetraciclina también son eficaces, y pueden suministrarse a las dosis de 500 mg cada 6 horas. En casos graves o si no se puede emplearse la vía bucal, se administrara las tetraciclinas por vía intramuscular, hasta que pueda recurrirse a la vía bucal.

b) Linfogranuloma venéreo.

Esta enfermedad de transmisión sexual, producida por la *Chlamydia lymphogranulomatis*, se trata preferentemente con tetraciclinas, antibióticos de primera elección. Las tetraciclinas

clásicas, como el clorhidrato de tetraciclina o la oxitetraciclina, se emplean a dosis de 250 a 500 mg, 4 veces por día, vía bucal durante 15 a 30 días en los casos agudos, y uno a dos meses en los casos crónicos.

c) Psitacosis u Ornitosis.

Esta afección, producida por la *Chlamydia psittaci*, es asimismo tratada con tetraciclinas como drogas de primera elección.

Las tetraciclinas clásicas, como el clorhidrato de tetraciclina o la oxitetraciclina, se utilizan a la dosis de 500 mg, 4 veces por día, durante 15 días, y se empleará la vía intravenosa en casos graves, como en la brucelosis.

6.8. INFECCIONES POR RICKETTSIAS:

a) Generalidades.

Los antibióticos de amplio espectro y en especial las tetraciclinas, drogas de primera elección, producen resultados espectaculares en estas afecciones producidas por el género *Rickettsia*, frente a las cuales, antes de la introducción de estas drogas, el médico estaba completamente desarmado.

b) Indicaciones.

Se administran las tetraciclinas clásicas, como el clorhidrato de tetraciclina, en las infecciones producidas por *Rickettsias* a la dosis de 500 mg cada 6 horas por vía bucal, utilizándose en casos graves o cuando aquella vía no sea factible la intravenosa, 500 mg de oxitetraciclina cada 12 horas. El tratamiento dura hasta 48 horas después que la temperatura haya alcanzado la normal.

6.9. INFECCIONES PRODUCIDAS POR ESPIROQUETAS, PROTOZOARIOS Y ACTINOMICETAS

a) Espiroquetosis.

En la infección de Vincent (producida por la *Borrelia vincentii* junto con el *Fusobacterium fusiforme*), en casos de hipersensibilidad a la penicilina, droga de elección, en los casos no muy intensos puede emplearse el clorhidrato de tetraciclina en pastillas de 15 mg (dejar disolver en la boca), cada 2 horas, con las que se obtiene buenos resultados en general.

b) Amebiasis.

La quimioterapia de esta afección, producida por el protozoo *Entamoeba histolytica*. Aquí sólo se hace constar que las tetraciclinas clásicas (tetraciclina y oxitetraciclina) son eficaces en las localizaciones intestinales de esta enfermedad, sin tener efecto en las extraintestinales. Las dosis son de 250 a 500 mg cada 6 horas, por vía bucal, durante 10 días. La acción de estos antibióticos es amebicida directa parcialmente, pero se ejerce en especial y en forma sobresaliente sobre las bacterias intestinales asociadas (acción indirecta), cuyo papel en la amebiasis es tan importante.

c) Actinomycosis.

En esta afección, producida por el *Actinomyces israelii*, las tetraciclinas constituyen las drogas de segunda elección frente a la penicilina. Se utilizan las tetraciclinas clásicas como el clorhidrato de tetraciclina por vía bucal a la dosis de 750 mg cada 6 horas durante 10 días y luego 500 mg, 4 veces diarias hasta completar 4 semanas de tratamiento. Los resultados obtenidos son bastante satisfactorios, siendo necesario además el tratamiento quirúrgico con la apertura y drenaje de los abscesos.

6.10. INFECCIONES URINARIAS

En las infecciones urinarias (pielitis, pielonefritis, prostatitis, cistitis), producidas generalmente por bacilos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus*

vulgaris) y algunas veces por cocos grampositivos (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*) en la elección, las tetraciclinas se encuentran muy por detrás de los antibióticos de espectro reducido como las penicilinas de espectro amplio, las cefalosporinas, los aminoglucósidos y las sulfonamidas. Sólo se emplearán las tetraciclinas, ante el fracaso de las otras drogas citadas y siempre que el antibiograma así lo señale; recuérdese que no deben emplearse durante el embarazo y no conviene utilizarlas en la insuficiencia renal (salvo la doxiciclina).

Cuando se ha decidido el uso de dichas drogas, como el riñón las concentra, no son necesarias dosis elevadas y si las bacterias son susceptibles es suficiente la dosis de 300 mg de clorhidrato de demeclociclina cada 12 horas o bien 250 mg de clorhidrato de tetraciclina u oxitetraciclina cada 6 horas, por vía bucal, durante 7 a 10 días; también puede utilizarse la doxiciclina, 200 mg el primer día y luego 100 mg diarios. Si no es posible la vía bucal, se usará la intramuscular, rolitetraciclina, 350 mg (250 mg de tetraciclina) cada 12 horas; en casos graves la vía intravenosa, el mismo preparado o bien la oxitetraciclina, misma dosis correspondiente, cada 8 a 12 horas.

6.11. INFECCIONES DEL TRACTO BILIAR

En las colecistitis y colangitis agudas infecciosas, generalmente por bacilos gramnegativos, lo habitual es que exista obstrucción del conducto cístico o colédoco (cálculos, tumores), en cuyo caso las tetraciclinas no penetran en la bilis vesicular o colédociana y no pueden ser eficaces. Los antibióticos se indican únicamente cuando existen fenómenos infecciosos sistémicos. En esos casos y en los que no existe obstrucción de vías biliares (ausencia de cálculos) puede ser útil la tetraciclina y sus derivados, mejor suministrados por vía intravenosa, por ejemplo, la rolitetraciclina, 350 a 700 mg cada 12 horas. Los resultados son favorables y en general son aleatorios, y no existen estadísticas importante al respecto.

6.12. INFECCIONES OCULARES

a) Infecciones superficiales.

En las infecciones de conjuntiva, producidas generalmente por el *Diplococcus pneumoniae* o neumococo, el *Haemophilus influenzae*, *Moraxella lacunata* o bacilo de Morax-Axenfeld, *Staphylococcus aureus*, son útiles las tetraciclinas aplicadas localmente como la oxitetraciclina en colirio al 0.5 por ciento, cada 3 a 4 horas, pudiendo añadirse en los casos serios acetato de hidrocortisona (antiinflamatorio) al 1.5 por ciento.

b) Tracoma.

En esta afección las tetraciclinas constituyen las drogas de primera elección. El clorhidrato de tetraciclina se utiliza en pomada al 1 por ciento y la oxitetraciclina en colirio al 0.5 por ciento, aplicadas 3 a 4 veces por día, y además administración bucal de las tetraciclinas clásicas como el clorhidrato de tetraciclina o la oxitetraciclina 250 mg, 4 veces por día durante 6 a 8 semanas. Es muy eficaz la doxiciclina por vía bucal, a la dosis de 200 mg el primer día y luego 100 mg diariamente durante 4 días, y después de un descanso de 2 días, se repite la medicación en un total de 6 semanas.

6.13. INFECCIONES CUTANEAS

a) Piodermias.

En las infecciones de la piel como el impétigo, foliculitis, forúnculos, psicosis, ectima, erisipela, otitis externa, que son especialmente de origen estreptocócico, pueden utilizarse las tetraciclinas que, en casos leves, se aplicarán en pomadas, 1 a 3 por ciento (pudiendo añadirse hidrocortisona o polimixina B), 2 a 3 veces por día. En casos más serios (forunculosis, ántrax, psicosis, erisipela), se administrarán esos antibióticos por vía bucal, por ejemplo, clorhidrato de tetraciclina u oxitetraciclina, 250 mg, 4 veces por día o bien demeclociclina 300 mg, 2 veces diarias por vía bucal, durante una semana.

b) Acné.

Las tetraciclinas pueden ser útiles en el tratamiento de esta afección cutánea en sus complicaciones infecciosas (pápulas, pústulas, foliculitis), pues los gérmenes implicados, generalmente estafilococos y estreptococos, pueden ser susceptibles a dichos antibióticos. Puede suministrarse por vía bucal el clorhidrato de tetraciclina o la oxitetraciclina 250 mg, 3 veces por día o el clorhidrato de demeclociclina, 150 mg, 3 veces diarias.

6.14. INFECCIONES QUIRURGICAS

En las heridas infectadas, celulitis, abscesos (agentes grampositivos y a veces gramnegativos incluyendo Bacteroides), las penicilinas son los agentes comúnmente utilizados, pero si existen gérmenes no susceptibles a las mismas, o bien, si están contraindicadas, puede utilizarse la administración de tetraciclinas. Los preparados y dosis son similares a los utilizados en las infecciones respiratorias, empleando la vía bucal o intravenosa según la gravedad del caso.

6.15. USO PROFILACTICO DE LAS TETRACICLINAS

a) Complicaciones de la influenza o gripe.

Este proceso al igual que el resfriado común están producidos por virus, de manera que las tetraciclinas carecen de acción; también se dijo que en una persona previamente normal, no es necesario el uso de antibióticos para prevenir las complicaciones bacterianas. En caso de pacientes que padecen de una enfermedad pulmonar crónica, de una cardiopatía o de otitis recidivante, es conveniente la administración de antibióticos tales como la ampicilina junto con penicilinas, pero también pueden utilizarse las tetraciclinas, antibióticos de amplio espectro y muy económicos, para prevenir posibles complicaciones bacterianas en la enfermedad viral. Así, puede emplearse el clorhidrato de tetraciclina, 250 mg cada 6 horas o la demeclociclina, 300 mg cada 12 horas por vía bucal.

b) Bronquitis crónica y enfisema.

En estas neumopatías crónicas se pueden terminar generalmente en el corazón pulmonar crónico, una exacerbación aguda de bronquitis lleva a una intensificación de los síntomas, con mayor obstrucción bronquial y aun precipitación de la insuficiencia cardíaca. Es importante pues tratar de prevenir dichas infecciones agudas por lo general se deben a bacilos gramnegativos como el *Hemophilus influenzae* o cocos grampositivos como el *Diplococcus pneumoniae* o bien a una flora mixta. Para ello se ha aconsejado el empleo de las tetraciclinas, especialmente durante los meses de invierno todos los años, y así puede administrarse el clorhidrato de tetraciclina o la oxitetraciclina, 250 mg 4 veces por día, o bien la demeclociclina, 300 mg cada 12 horas.

6.16. EMPLEO DIAGNOSTICO DE LAS TETRACICLINAS

Debido al hecho de que las tetraciclinas se acumulan en las células neoplásicas malignas, se utiliza como medio diagnóstico de tumores malignos del estómago, y del pulmón. El método consiste en la administración de uno de esos antibióticos, por ejemplo, la tetraciclina 250 mg, la demeclociclina o la limeciclina 150 mg 4 veces por día por vía bucal durante 4 a 5 días, y 36 horas después de la última toma, por la mañana en ayunas se efectúa un lavado gástrico que es centrifugado, tomándose el precipitado (diagnóstico de cáncer de estómago) o bien se recoge el esputo (diagnóstico de cáncer de pulmón). El material, extendido sobre el papel de filtro y secado se examina a la luz ultravioleta revelándose la presencia de la tetraciclina por una fluorescencia amarilla, lo que indica la existencia de las células cancerosas.¹¹

6.17. USO DE TETRACICLINAS EN LA ODONTOLOGIA

Las tetraciclinas se concentran en el fluido crevicular gingival a niveles de 5 a 7 veces que los del suero. Muchos de los microorganismos que se encuentran en bolsas parodontales más profundas son sensibles al fármaco.

A diferencia de otros antibióticos (tales como la penicilina), la tetraciclina es particularmente efectiva contra actinomycescomitans, los cuales están etiológicamente asociados con periodontitis juvenil. Así mismo, en contraste con otros antibióticos, incluyendo el metronidazol, las tetraciclinas pueden proteger el colágeno y de este modo aumentar la resistencia del anfitrión mediante la inhibición de la producción de colagenasa endógena.

A pesar de los atributos generalmente positivos de las tetraciclinas, una serie de estudios hace señalar que esta no deberá reemplazar a la terapia convencional. Las tetraciclinas se presentan como efectivos en el tratamiento de muchos pacientes con periodontitis juvenil y con periodontitis de rapido avance, y en algunos casos de periodontitis refractaria. Kornman evaluo los efectos de la tetraciclina después de su administración por hasta 7 años en 20 pacientes quienes eran refractarios al tratamiento periodontal convencional. Si bien muchos de los pacientes mejoraron, los organismos asociados con la enfermedad periodontal volvieron a aparecer cuando se interrumpio el tratamiento. Se observaron altos niveles de organismos resistentes en 4 de 10 pacientes.

Se requiere investigación adicional antes de que la tetraciclina pueda ser recomendada para pacientes adultos quienes no han respondido al tratamiento periodontal con tratamiento de ajuste y de raíz.¹⁵

6.18 CONTRAINDICACIONES

Las tetraciclinas por lo regular están contraindicadas en el embarazo, la lactancia, en enfermedad ulceropéptica y hepatopatía; en el último caso es especialmente peligrosa su administración. Rara vez se necesitan dosis mayores de 1 gr al día, y no deben aplicarse dosis mayores de 2 gr al día por via parenteral. En un estudio en animales, se encontró que las tetraciclinas se depositaban en zonas cardíacas dañadas, particularmente en regiones que contenían depósitos de calcio. Por ello, estos agentes están contraindicados en el hombre con antecedentes de infarto al miocardio.

No se debe administrar a niños menores de 12 años ya que puede provocar hipoplasia dental (decoloración permanente de las piezas dentales), también puede producir un desarrollo incompleto de huesos (principalmente huesos de manos, brazos y piernas), no se debe administrar a pacientes hipersensibles a cualquier tipo de tetraciclina; no debe administrarse a personas que presentan estados hemorrágicos, albuminuria, hematuria, gastritis, tuberculosis ocular, herpes ocular y varicela; ni a personas con alguna alteración renal. 5-9-10

CAPITULO VII

7. SINERGISMO Y ANTAGONISMO.

Se han asociado las tetraciclinas con otros antibióticos con el fin de acrecentar sus efectos antimicrobianos y disminuir el desarrollo de resistencia. Ahora bien, estudios realizados han establecido las condiciones de sinergismo que resultan de estas asociaciones y también las de antagonismo que algunas veces aparecen.

Solo se darán algunos ejemplos: a) la asociación de una tetraciclina con estreptomina en la brucelosis produce efectos sinérgicos, ya sea experimentalmente (ratones) como en la clínica, en lo que se refiere especialmente a la reducción de recaídas; b) en cambio, se produce antagonismo al asociar penicilina y una tetraciclina en las infecciones neumocócicas experimentales (ratones) y clínicas (neumonía, meningitis, etc.) en que esta asociación produjo efectos inferiores a los obtenidos con la penicilina únicamente.¹¹

7.1 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las principales manifestaciones de interacción medicamentosa se describe a continuación:

a) Anestésicos generales. Se refiere al metoxiflurano, cuya nefrotoxicidad puede ser acrecentada por las tetraciclinas al punto de desembocar a una azoemia mortal.

b) Hipnóticos. Los barbitúricos son capaces de disminuir la vida media de la doxiciclina por su aumento de su metabolización (inducción enzimática), con disminución de su acción antimicrobiana.

c) Anticonvulsivantes. Por el mecanismo recién citado, la fenitoína y la carbamazepina puede acrecentar la metabolización de la doxiciclina, disminuir su vida media y su acción antibacteriana.

d) Diuréticos. Se refieren a las tiazidas que junto con las tetraciclinas pueden elevar el nivel de urea sanguínea (que estas últimas pueden producir), por lo que no conviene esta asociación.

e) Antiácidos gástricos. Corresponden a dos tipos de drogas: 1) los compuestos de calcio, aluminio y magnesio, capaces de formar complejos insolubles (quelatos) con las tetraciclinas, con disminución de la absorción intestinal; 2) el bicarbonato de calcio, al crear un medio alcalino intestinal, también es capaz de disminuir la citada absorción.

f) Drogas hematinicas. Los compuestos de hierro son capaces de dificultar la absorción digestiva de las tetraciclinas por formación de complejos insolubles.

g) Antibióticos de espectro reducido. Dichos antibióticos como la penicilina son capaces de ser antagonizados por las tetraciclinas, especialmente en el caso de la meningitis neumocócica.¹¹

CAPITULO VIII

8. DOSIS Y FORMAS FARMACEUTICAS.

Las dosis quedan expresadas en los cuadros B y C. Las formas farmacéuticas varían en los distintos preparados y las vías de administración como pueden apreciarse en el cuadro D.

Cuadro D. 4

ANTIBIOTICO	DOSIS		
	VIA BUCAL	VIA INTRAVENOSA	
CLORHIDRATO DE TETRACICLINA	VIA INTRAMUSCULAR	VIA INTRAVENOSA	
	250-500 mg cada 6 horas Niños 25-50 mg por kg de peso y por día repartidos en 4 tomas.	100-150 mg cada 8 horas Niños 15-25 mg por kg de peso y por día repartidos en 2-3 dosis.	10-15 mg/kg día repartidos en 2-3 dosis.
FOSFOCICLINA	300 mg cada 6 horas. Niños 25 mg por kg de peso y por día repartidos en 4 tomas		
ROLITETRACICLINA		350 mg por día Niños 10-15 mg por kg de peso y por día	Igual que INTRAMUSCULAR.
LIMECICLINA	150 mg cada 6 horas o 300 mg cada 12 horas.	100 mg cada 8-12 horas. Niños 8-16 mg por kg de peso y por día repartidos en 2-3 dosis.	
CLORTETRACICLINA	Igual que CLORHIDRATO DE TETRACICLINA		
OXITETRACICLINA	Igual que CLORHIDRATO DE TETRACICLINA	Igual que CLORHIDRATO DE TETRACICLINA	Igual que CLORHIDRATO DE TETRACICLINA
DEMETILCLORTE-TRACICLINA	150 mg cada 6 horas o 300 mg cada 8-12 horas.		
DOXICICLINA	Primer día 200 mg, luego 100 mg cada 24 horas. Niños 2-4 mg por kg de peso el primer día; luego 2 mg/kg cada día		

Cuadro D.

8.1 PREPARADOS DISPONIBLES.

Tetraciclina clorhidrato:

Ambramicina (N.R.): Comprimidos de 250 mg; jarabe en que 5 ml equivalen a 100 mg; gotas, 1 gota: 5 mg.

A-Solmicina (N.R.): Ampolleta con 100 mg.

Acromicina (N.R.): Comprimidos con 250 mg; jarabe en que 5 ml equivalen a 125 mg; gotas, en que 1 ml equivale a 100 mg.

Cicloletryl (N.R.): Comprimidos de 250 mg.

Steclin (N.R.): Ampolleta de 100 mg.

Tetraciclina Vademeca (N.R.): Cápsulas con 250 mg.

Tetraciclina, metafosfato de sodio (fosfociclina):

Zentraferin (N.R.): Cápsulas de 300 mg; jarabe en que 5 ml equivalen a 75 mg.

Tetraciclina, pirrolidin- metilo (rolitetraciclina):

Reverin (N.R.): Ampolleta para vía intramuscular con 350 mg y lidocaína; ampolleta para la vía intravenosa con 350 mg.

Tetraciclina, metilen- lisina (tumeclina):

Cicloylsal (N.R.): Cápsulas de 250 mg; ampolleta de 50 (pediátrico) y 100 mg.

Clortetraciclina, clorhidrato:

Aureomicina (N.R.): Cápsulas con 250 mg.

Oxitetraciclina:

Terramicina (N.R.): Comprimidos con 250 mg; gotas pediátricas, en que 1 ml contiene 100 mg; ampolletas para la vía intramuscular con 50; 100 y 250 mg; ampolla intravenosa con 250 mg.

Terraven (N.R.): Ampollas para la vía intravenosa con 250 mg, con lactamida.

Demetilclortetraciclina:

Ledemicina (N.R.): Comprimidos con 150 y 300 mg; gotas en que 1 ml contiene 60 mg; jarabe en que 5 ml contienen 75 mg.

Doxiciclina:

Vibramicina (N.R.): Comprimidos de 100 mg; jarabe en que 5 ml contienen 30 mg; gotas pediátricas en que 1 ml contiene 100 mg.; Ampolleta con 100 mg para vía endovenosa, con ácido ascórbico. 4

Las tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro que inhiben la proteosíntesis de la bacteria, por unión primaria a la subunidad 30s, con lo cual se afecta la capacidad vital del microorganismo.

Las tetraciclinas son antibióticos bacterioestáticos, noción importante para el manejo de diversos procesos clínicos. Cada enfermedad tiene un esquema de tratamiento con duración aconsejada por la experiencia y esto debe respetarse. La idea del antibiótico bacterioestático debe privar cuando la enfermedad exige indicación de un fármaco bactericida para obtener la curación (endocarditis, sepsis, pacientes neutropénicos), aunque el microorganismo fuese sensible a las tetraciclinas.

Las tetraciclinas tienen capacidad de penetración intracelular, cualidad de alto valor terapéutico cuando el microorganismo se refugia dentro de los macrófagos donde pervive (*Brucella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Rickettsia*, etc.).

Las tetraciclinas poseen liposolubilidad, condición química que favorece la difusión tisular.

Las tetraciclinas dentro de la odontología no son antibióticos de primera elección, dado a su variedad de efectos no deseables y las infecciones oportunistas, es recomendable utilizarlo solo en caso de que sea hipersensible a otro antibiótico. La tetraciclina es utilizada por parodontistas en el tratamiento de periodontitis juvenil.

Las tetraciclinas están contraindicadas en mujeres embarazadas y en la lactancia. Tampoco deben administrarse en la insuficiencia renal (con excepción de la doxiciclina) y aun menos cuando hay daño hepático.

Los niños menores de 12 años no deben recibir tetraciclinas, salvo excepcionales circunstancias, por que se fijan en hueso y dientes y, además, en el tejido conectivo proliferante con efectos sobre el crecimiento.

Es importante conocer que las tetraciclinas tienen caducidad. Los envases deben revisarse cuidadosamente para conocer la fecha de vencimiento. La ingestión de cápsulas vencidas

puede provocar reacciones adversas de magnitud (vómitos, alteraciones renales, acidosis) atribuidas a la afectación del túbulo renal.

La destrucción de la flora normal intestinal, con desarrollo de *Candida albicans* u otros microorganismos debe recordarse cuando se emplean las tetraciclinas por tiempo prolongado. se discute la utilidad de preventiva de supuestos normalizadores de la flora intestinal.

VOCABULARIO.

Anfolítico: Que puede teñirse con colorantes ácidos básicos.

Anorexia: falta de apetito.

Aplásica: Desarrollo incompleto o defectuoso.

Azoemia: Presencia de urea o de otros cuerpos nitrogenados en la sangre.

Descoloración: Decoloración- en microbiología, operación de destiñir preparaciones microscópicas que requieren colorantes sucesivos, pérdida de coloración normal.

Desoxigenación: Privación de oxígeno

Diplopia: Alteración de la visión en la cual un objeto se percibe doble.

Ectima: Enfermedad cutánea inflamatoria por pústulas grandes, planas que se úlcera y hacen costra, rodeadas por una areola inflamatoria disintiva.

Eosinofilia: Aumento, por arriba de lo normal, del número de eosinófilos por unidad de volumen de sangre periférica.

Erisipela: Forma aguda de celulitis estreptocócica sobre la piel, que presenta un área roja, bien delimitada, ligeramente elevada con bordes infiltrantes.

Exacerbación: Aumento de la gravedad o manifestaciones de una enfermedad o síntoma.

Flebitis: Inflamación de una vena con o sin infección y formación de trombo.

Foliculitis: Inflamación de un folículo o un grupo de folículos, en general folículos pilosos.

Glucosuria: Presencia de azúcar en la orina.

Ictericia: Coloración amarilla de la piel, membranas mucosas y secreciones. Se debe a hiperbilirrubinemia.

Leucocitosis: Aumento en la cuenta de leucocitos por arriba de los límites superiores de lo normal.

Megaloblastosis: Eritroblasto con patrón nuclear característico, formado en la médula ósea durante la deficiencia de vitamina B 12 o ácido fólico.

Miastenia gravis: Padecimiento caracterizado por debilidad fluctuante de ciertos músculos

esqueléticos voluntarios, particularmente los inervados por núcleos bulbares.

Miopatía: Cualquier enfermedad de los músculos.

Miositis: Inflamación del músculo, por lo común del tipo voluntario.

Nefropatía: Cualquier enfermedad del riñón.

Neotropenia: Disminución del número normal de neutrófilos por unidad de volumen de sangre periférica.

Papiledema: Edema del disco óptico.

Pielitis: Inflamación de la pelvis de un riñón.

Pielonefritis: Proceso patológico causado por los efectos inmediatos y tardíos de infecciones bacterianas y otras del parénquima y la pelvis del riñón.

Polidipsia: Sed excesiva.

Poliuria: Eliminación de una gran cantidad de orina.

Porfiria: Defecto genético del metabolismo caracterizado por la presencia de cantidades aumentadas de porfirinas o de sus precursores en la sangre y en otros tejidos, así como en las heces y orina. Dolor abdominal, polineuropatía, convulsiones y psicosis.

Proteinuria: Presencia de proteínas en la orina.

Prostatitis: Inflamación de la próstata.

Púrpura: Estado en el que ocurre hemorragias en la piel, mucosas, serosas y en otras partes. Las lesiones características son petequias, equimosis y víbices.

Queilosis: Trastorno de los labios debido a una deficiencia de riboflavina; se caracteriza por fisuras, especialmente en los ángulos de los labios.

Quelación: Tipo de interacción entre un compuesto orgánico que tiene dos o más puntos en los cuales puede coordinarse con un metal a manera de formar una estructura de tipo anular.

Síndrome de Fanconi: Trastorno hereditario recesivo, a veces adquirido, de la función tubular renal; es más común en niños, en los que hay raquitismo u osteomalacia resistente a vitamina D en dosis usuales, así como glucosuria renal, aminoaciduria generalizada e hipofostaturia a pesar de niveles plasmáticos normales o disminuidos de estos componentes; en general, acidosis crónica e hipocalcemia y algunas veces marcado retraso de crecimiento.

Tenesmo: Esfuerzo, en especial el esfuerzo doloroso para vaciar la vejiga o el recto, sin que se produzca evacuación.

Tinnitus: Ropique en uno o ambos oídos (zumbido, siseo, susurro, silbido, chasquido).

Tracoma: Enfermedad infecciosa de la conjuntiva y de la córnea que produce fotofobia, dolor, lagrimeo excesivo y en ocasiones ceguera, causada por *Chlamydia trachomatis*. La lesión se caracteriza por inflamación y por pannus, y por hipertrofia folicular y papilas de la conjuntiva.

Trombocitopenia. Estado en el que hay disminución por debajo de lo normal del número absoluto de plaqueta.

Uremia: Anormalidad bioquímica compleja que se presenta en la insuficiencia renal; se caracteriza por azoemia, acidosis crónica, anemia y una variedad de síntomas y signos generales neurológicos.

BIBLIOGRAFIA

1.- BERGOGLIO.

Antibióticos. Quinta edición. Buenos Aires- México, 1993. Editorial Panamericana.

2.- EVAN, Jhon A. et al.

Fundamentos de farmacología. Cuarta edición, México, 1986. Editorial Harfa.

3.- BOWMAN W.C. et al.

Farmacología, Bases químicas y patológicas. Segunda edición, México, 1984. Editorial Nueva editorial Interamericana.

4.- BUZERQUE. Pablo.

Farmacología odontológica. Primera edición, México, 1976. Editorial El manual moderno.

5.- CIANCIO, Sebastian G. et al.

Segunda edición, México, 1982. Editorial El manual moderno.

6.- CONN, P. Michael, et al.

Principios de farmacología. Quinta edición, México, 1991. Editorial El manual moderno.

7.- DRILL, et al.

Farmacología médica. Segunda edición, México, 1980. Editorial Prensa médica.

8.- FALCONER. et al.

Farmacología y terapéutica. Sexta edición, México, 1982. Editorial Interamericana.

9.- GOODMAN y GILMAN.

Las bases farmacológicas de la terapéutica. Octava edición, México, 1991. Editorial Panamericana.

10.-KATZUNG, Bertram G.

Farmacología básica y clínica. Tercera edición, México, 1991. Editorial El manual moderno.

11.- LITTER, Manuel.

Farmacología. Sexta edición, México, 1980. Editorial El "Ateneo".

12.- LULLMAN, Heinz, et al.

Atlas de farmacología. Tercera edición, Barcelona, 1991. Editorial Salvat medicina.

13.- MATTHEWS, S. James.

Manual clínico de reacciones adversas y medicamentosas. Tr. Dr. Josep Torrent F. Segunda edición 1988. Ediciones medicl, S. A., Barcelona.

14.- Mc GRAW- HILL.

Diccionario enciclopédico de las ciencias médicas. 5 Volúmenes. Sexta edición, 1990. Editorial Mc Graw- Hill.

15.- NEWMAN.

Antibiotic antimicrobial use in dental practice. Quintessence book, 1990.