



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**CLORHIDRATO DE TETRACICLINA.
USOS EN PERIODONCIA**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

DULCE MARÍA FRANCO CATAÑO

DIRECTORA: C.D. ALINNE HERNÁNDEZ AYALA



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

Gracias:

A Dios:

Gracias porque siempre sentí tu presencia para ayudarme a continuar el camino.

A mi Madre:

Gracias por ser mi mamá, por darme la vida, por estar siempre conmigo, por apoyarme, darme la mano cuando sentía que no podía más; por darme palabras de aliento, consejos, fuerzas para seguir adelante, por ser mi mejor amiga, por escucharme, quererme. ¡¡ Eres lo que más quiero en este mundo!! Este logro es tuyo

A mi Padre:

Gracias. Sé que no soy la hija que hubieras deseado, pero hago el esfuerzo por ser yo misma.

A mi tía Sonia:

Que como ella dice: "ella nunca me falla". Gracias por todo tu apoyo a lo largo de toda mi vida.

A todos los que han estado presentes por cortas o largas temporadas en mi vida, amigos, compañeros, de cada uno he aprendido algo.

ÍNDICE

CAPÍTULO I. GENERALIDADES DEL CLORHIDRATO DE TETRACICLINA

| | | |
|------|---|----|
| 1.1 | DEFINICIÓN | 8 |
| 1.2 | HISTORIA | 8 |
| 1.3 | MECANISMOS DE ACCIÓN | 11 |
| 1.4 | FUENTES Y PROPIEDADES QUIMICAS | 11 |
| 1.5 | SÍNTESIS DE PROTEÍNAS INHIBIDA POR TETRACICLINA | 13 |
| 1.6 | FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMIA | 15 |
| 1.7 | EFFECTOS EN LOS MICROORGANISMOS | 16 |
| 1.8 | ABSORCIÓN | 18 |
| 1.9 | DISTRIBUCIÓN | 19 |
| 1.10 | ELIMINACIÓN | 19 |
| 1.11 | VÍAS DE ADMINISTRACIÓN | 20 |
| 1.12 | APLICACIONES TERAPÉUTICAS | 20 |
| 1.13 | INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS | 21 |
| 1.14 | ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO | 24 |
| 1.15 | EFFECTOS ADVERSOS | 25 |
| 1.16 | EFFECTOS DIVERSOS | 29 |
| 1.17 | REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD | 30 |
| 1.18 | EFFECTOS BIOLÓGICOS DEFERENTES A LOS ALÉRGICOS Y TÓXICOS | 31 |
| 1.19 | EFFECTOS SECUNDARIOS | 31 |
| 1.20 | SOBREDOSIFICACIÓN O INJESTA ACCIDENTAL | 33 |
| 1.21 | RESISTENCIA A LAS TETRACICLINAS | 34 |
| 1.22 | DÓISIS | 34 |
| 1.23 | PRESENTACIONES | 35 |

CAPÍTULO II. USOS DE LA TETRACICLINA EN PERIODONCIA

| | |
|---|----|
| 2.1 USO CLÍNICO | 48 |
| 2.2 MEMBRANAS CON TETRACICLINAS | 50 |
| 2.3 ACONDICIONAMIENTO DE LA RAÍZ CON TETRACICLINA | 53 |
| 2.4 FIBRAS DE TETRACICLINA | 62 |
| 2.5 TETRACICLINA Y LA MATRIZ DEL ESMALTE | 69 |
| | |
| DISCUSIÓN | 71 |
| CONCLUSIONES | 72 |
| REFERENCIAS | 74 |

INTRODUCCIÓN

Las tetraciclinas son tal vez, los antibióticos que con más frecuencia se han utilizado para el tratamiento auxiliar de la periodontitis. El objetivo primario del tratamiento periodontal es detener la progresión de la enfermedad. La eliminación de cálculo, raspado y alisado radicular, y un control adecuado de placa son procedimientos que pueden ayudar a detener la enfermedad periodontal, sin embargo, no siempre resultan como eliminación completa de la enfermedad. Un acceso deficiente en el fondo de la bolsa periodontal y complejidades anatómicas pueden limitar la eficacia del raspado y alisado radicular. Cuando la profundidad de la bolsa aumenta el tratamiento periodontal conservador disminuye.

El reconocimiento de la placa bacteriana como principal factor etiológico en la patogénesis de la enfermedad periodontal ha encaminado al uso de antibióticos como coadyuvante del tratamiento mecánico. Los antibióticos son agentes antimicrobianos producidos u obtenidos de microorganismos que tienen la capacidad de eliminar a otros microorganismos o inhibir su crecimiento; pueden ser de espectro reducido o de amplio espectro.

Se ha investigado mucho en los últimos años a los antibióticos de liberación local, porque tienen muchas ventajas, en estos se encuentra la tetraciclina. Al administrar localmente a la droga se mantiene una latencia constante en el lugar específico y una toxicidad sistémica y efectos adversos disminuidos.

La enfermedad periodontal es una patología compleja, con pérdida de inserción de tejido conectivo y óseo debido a la actividad de los microorganismos y la respuesta del huésped. La terapéutica más eficaz para las diferentes formas de enfermedad periodontal consiste en una preparación

radicular mecánica, con o sin abordaje quirúrgico del periodonto combinado con un adecuado programa de higiene bucal y control de placa.

Por lo general este tratamiento es lento, costoso y a veces preocupante para los pacientes, para esto existe la inclusión de ciertos agentes sistémicos y locales para prevenir, suprimir o invertir la pérdida de inserción del tejido conectivo mediante la reducción de bacterias en el surco gingival o la de lograr una modulación de la respuesta del huésped a las bacterias.

La enfermedad periodontal es heterogénea, compleja y varía significativamente de un paciente a otro. Los antimicrobianos se han prescrito para pacientes periodontalmente afectados que no responden a la terapia mecánica convencional.

Se han hecho muchos estudios de antimicrobianos utilizados en forma local ayudando en forma específica al tratamiento de la enfermedad periodontal. Si se administra sistémicamente el antimicrobiano llega en dosis muy bajas al surco por medio del fluido crevicular, en cambio administrado localmente se consiguen concentraciones óptimas y constantes para combatir la enfermedad sin tener mucha toxicidad sistémica.

Se considera a la enfermedad periodontal heterogénea por que mas de 500 especies de bacterias se han aislado en las bolsas periodontales, entre ellas destacan *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* entre muchas otras.

La mayoría de los periodontopatógenos causales son bacilos gram negativos anaeróbicos, cocos y bacilos gram positivos anaeróbicos y facultativos y bacilos gram negativos facultativos, esta diversidad de microorganismos que

causan la enfermedad periodontal son los responsables de los diferentes grados de sensibilidad a la terapéutica antibacteriana.

En Periodoncia es importante prescribir un antibiótico que sea el adecuado para la enfermedad que padezca el paciente, las tetraciclinas son antibióticos que se recomiendan mucho en esta rama de la odontología por ser de amplio espectro y que llega hasta el fluido crevicular en concentraciones óptimas para combatir la enfermedad.



CAPÍTULO I. GENERALIDADES DEL CLORHIDRATO DE LA TETRACICLINA

1.1 DEFINICIÓN.

Las tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro activos contra grampositivos y gramnegativos aerobios y anaerobios, rickettsias, micoplasmas y clamidias. Sin embargo, la resistencia a ellas ha aminorado su utilidad clínica en los últimos años. En odontología se usa en determinados casos de periodontitis.

1.2 HISTORIA.

La obtención de las tetraciclinas fue el resultado de la búsqueda sistemática en muestras de tierra obtenida de diversas partes del mundo, para detectar microorganismos que produjeran antibióticos. La primera tetraciclina fue aislada a partir de una cepa de *Streptomyces*, en 1948. Desde entonces, otras tetraciclinas derivaron de diferentes especies de *Streptomyces* y unas cuantas se produjeron mediante métodos semisintéticos (19). Están estrechamente relacionadas desde el punto de vista químico. El primero de estos compuestos, la clortetraciclina, se introdujo en clínica en 1948. Después de su obtención inicial, se advirtió que las tetraciclinas eran muy eficaces contra rickettsias, diversas bacterias grampositivas y gramnegativas, y de las especies de clamidias que causan linfogranuloma venéreo, conjuntivitis de inclusión y psitacosis, por lo cual se acuñó el término de antibióticos de “amplio espectro”. Al definir su actividad antimicrobiana *in vitro*. Su eficacia en infecciones experimentales y propiedades farmacológicas, rápidamente se utilizaron en forma amplia en farmacoterapia.¹



FUNCIONES

Las tetraciclinas constituyen una familia de antibióticos que tiene gran uso en odontología especialmente como adjuntos en el tratamiento de la periodontitis.¹ Las tetraciclinas tienen la habilidad de inhibir las metaloproteinasas (MMPs), colagenasas, y gelatinasas. La inhibición de las colagenólisis de las tetraciclinas conduce a una menor pérdida de tejido conectivo y menor pérdida ósea.² Sus efectos benéficos principalmente son:

- 1) Eficacia en la supresión del crecimiento de la bacteria anaerobia gram-negativa periodontopatógena en la placa subgingival.
- 2) Capacidad de alcanzar concentraciones en el fluido crevicular mas altas que en la sangre.
- 3) Habilidad de extender su efecto antimicrobiano atándose a la superficie del diente y liberándose lentamente en la bolsa periodontal a una forma activa.
- 4) Capacidad de inhibir la actividad de expresión de las metaloproteinasas tanto en vivo como in vitro.
- 5) Capacidad de proteger serpins (inhibidores de serina proteinasa) tales como α 1-inhibidor de la proteinasa de la inactivación proteolítica en el fluido crevicular gingival (GCF). La inhibición y regulación de las metaloproteinasas parecen estar relacionadas con la propiedad de la quelación del catión de las tetraciclinas, dado que la inhibición puede ser alterada agregando un exceso de calcio o zinc, y los derivados de tetraciclina carecen de elementos estructurales requeridos para la quelación del catión estos no inhiben las MMPs. La habilidad de las



tetraciclinas para inhibir las MMPs han brindado aplicaciones terapéuticas para el tratamiento de una variedad de desordenes destructivos del tejido, incluyendo la periodontitis.¹

6) Habilidad en unirse o adosarse al diente y luego ser liberada lentamente y así aumentar su efectividad:

- Promueve al fibroblasto y la inserción del tejido conectivo para regenerar la inserción del tejido periodontal.

- Disminuyen la inflamación porque posee propiedades antiinflamatorias.

- Inhiben la función osteoclástica.

- Son susceptibles: *S. sanguis*, *Veionella párvula*, *S. mitis*, vibrios anaerobios, menor cantidad contra *B. Fragilis* (Genco, 1990).²

En la periodontitis del adulto tiene un efecto clínico combinado con la terapia de raspados radiculares y sobre la supresión de los patógenos claves pero estos efectos son transitorios³. En pacientes con actividad recurrente de la enfermedad, este medicamento junto con el raspado radicular puede proveer una condición clínica estable hasta por 24 meses (Petit, Minabe 1994).

Puede eliminar *Actinomyces actinomycetemcomitans* subgingival pero muy a menudo no elimina el número de aerobios Gram- de pigmento negro, aún cuando se encontró incremento en el nivel óseo.²



1.3 MECANISMO DE ACCIÓN.

Se piensa que las tetraciclinas inhiben la síntesis de proteínas de la bacteria al ligarse al ribosoma bacteriano 30S y lo que evita la llegada aminoácil tRNA al sitio aceptor (A) en el complejo mRNA-ribosoma. Para que los antibióticos lleguen a los ribosomas de bacterias gramnegativas se necesitan como mínimo dos procesos: difusión pasiva a través de los canales hidrófilos formados por porinas, proteínas de la membrana externa del germen patógeno y transporte activo por un sistema que depende de energía y que “bombea” todas las tetraciclinas a través de la membrana citoplásmica interna. No se conoce en detalle la penetración de dichos fármacos en las bacterias grampositivas, pero también necesita de un sistema que dependa de energía.

A concentraciones altas, las tetraciclinas también disminuyen la síntesis de proteínas en células de mamíferos, sin embargo, dichas células no tienen el sistema de transporte activo que aparece en bacterias y además, se supone que las diferencias en la sensibilidad a nivel ribosómico constituyen determinantes importantes de la acción selectiva de las tetraciclinas.¹

1.4 FUENTES Y PROPIEDADES QUÍMICAS.

La clortetraciclina y oxitetraciclina son elaboradas por *Streptomyces aureofaciens* y *Streptomyces rimosus*, respectivamente. La tetraciclina se produce en forma sintética a partir de la clortetraciclina.

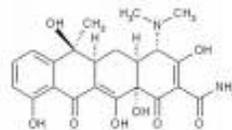


Fig. 1. Fórmula química



CLORHIDRATO DE TETRACICLINA

Descripción: Polvo cristalino amarillo-parduzco, granuloso, prácticamente inodoro.

Fórmula empírica: $C_{22}H_{25}ClN_2O_8$

Peso molecular: 480.9

Categoría terapéutica: Antibacteriano.

Datos Físico-Químicos:

pH solución acuosa 1 %: 1.8 – 2.8

Solubilidad:

| | |
|------------|-------------------------|
| Agua | Soluble (1:10) |
| Alcohol | Soluble (1:100) |
| Acetona | Prácticamente insoluble |
| Cloroformo | Prácticamente insoluble |
| Eter | Prácticamente |



insoluble

1 g de tetraciclina (anhidra) es equivalente a
1.08 g de tetraciclina clorhidrato.

Potencia 950 mcg / mg.
microbiológica:

1.5 SÍNTESIS DE PROTEINAS INHIBIDA POR TETRACICLINA.

La síntesis de proteínas es una función central en la fisiología celular y es una de las principales dianas de muchos antibióticos y toxinas naturales. Excepto en casos específicos, los antibióticos inhiben la síntesis de proteínas en las bacterias. La selección natural ha favorecido la evolución de compuestos que explotan pequeñas diferencias para actuar selectivamente sobre los sistemas bacterianos, de modo que estas armas bioquímicas son sintetizadas por algunos microorganismos y son extremadamente tóxicas para otros. Los antibióticos son herramientas muy valiosas en el estudio de la síntesis de proteínas, pues casi cada paso de la síntesis de proteínas puede ser inhibido específicamente por uno u otro antibiótico.⁴

La síntesis de proteínas tiene lugar en cinco fases:

1. Los aminoácidos son activados en el citosol por aminoácil-tRNA sintetasas específicas. Estas enzimas catalizan la formación de aminoácil-tRNA, asociada a la hidrólisis del ATP a AMP y PPi. La fidelidad de la síntesis proteica depende de la precisión de esta reacción y algunas de estas enzimas son capaces de realizar corrección de pruebas de sitios activos independientes. En las



bacterias, el aminoácil-tRNA iniciador de todas las proteínas es el *n*-formilmetionil-tRNA fMet.

2. El inicio de la síntesis proteica comporta la formación de un complejo entre la subunidad ribosómica 30S, mRNA, GTP, fMet-tRNA mMet, tres factores de inicio y la subunidad 50S; el GTP se hidroliza a GDP y Pi.
3. En las etapas de elongación se necesitan GTP y factores de elongación para la unión del aminoácil-tRNA entrante al sitio A del ribosoma. En la primera reacción de transferencia de peptidilo, el residuo de fMet es transferido al grupo amino del aminoácil-tRNA entrante. A continuación, el movimiento del ribosoma a lo largo del mRNA transloca el dipeptidil-tRNA del sitio A al sitio P, en un proceso que requiere hidrólisis de GTP. Los tRNA desacilados se disocian del sitio E del ribosoma.
4. Después de muchos ciclos de elongación semejantes, la síntesis del polipéptido termina con la ayuda de factores de liberación. Se necesitan al menos cuatro equivalentes de fosfato de alta energía (procedentes del ATP y el GTP) para formar cada enlace peptídico, una inversión energética necesaria para garantizar la fidelidad de la traducción.
5. Los polipéptidos se pliegan en sus formas activas tridimensionales. Muchas proteínas son modificadas ulteriormente mediante reacciones postraducción.

Las tetraciclinas inhiben la síntesis de proteínas en las bacterias al bloquear el sitio A del ribosoma, inhibiendo así la unión de los aminoácil-tRNA. En otras palabras actúa a través de la inhibición de la biosíntesis



proteica. A nivel molecular las tetraciclinas inhiben la transcripción del mensaje genético al impedir la unión del aminoacil-ARN de transporte (incluyendo el de iniciación es decir el formil-metionina-ARN-transportador). Su acción antibiótica se ejerce sobre los ribosomas 70S y 80S además al unirse al magnesio y al calcio forma complejos que inhiben a las enzimas formadoras de proteína bacteriana.⁴

1.6 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMIA.

La tetraciclina por ser semisintética se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal particularmente en duodeno y en el intestino delgado bajo y se une en diversos grados a las proteínas del plasma. El clorhidrato de tetraciclina no es completamente absorbido desde el tracto gastrointestinal (su biodisponibilidad es del 77 %), y el grado de absorción disminuye con la presencia de iones metálicos divalentes y tetravalentes y con la leche y otros alimentos. Está unida en un 20 - 65 % a las proteínas del plasma.¹

Se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos, y se difunde a través de las barreras placentaria y mamaria, pero muy poco a través de la meníngea (en ausencia de inflamación). Tiene una vida media de 8 h.

La concentración plasmática máxima se produce a las 2 ó 3 horas (4mcg/ml) con la dosis de 250mg por vía oral; persistiendo niveles del antibiótico durante 24 horas después de una sola toma. Se distribuye rápidamente a todos los órganos y se concentra especialmente en hígado, riñón, pulmón, corazón, músculos y bazo; pasa al líquido pleural pericardio y líquido de ascitis en concentración algo menor que en la sangre. Atraviesa la barrera placentaria y llega a la circulación fetal también en concentración menor que en la materna. El volumen de distribución de las tetraciclinas es elevado, de 2.0 a 4.0 l/kg lo que indica una distribución en los líquidos intra y extracelular con importante fijación



en las células de los tejidos. Es excretada en la orina y en las heces en altas concentraciones en forma biológicamente activa. La tetraciclina se concentra en la vesícula biliar alcanzando un nivel 8 a 16 veces mayor que en el plasma sanguíneo.¹

1.7 EFECTOS EN LOS MICROORGANISMOS.

Las tetraciclinas poseen acción antimicrobiana muy diversa y amplia contra grampositivos y gramnegativos aerobios y anaerobios, que muestra en muchos aspectos traslape con la de otros antimicrobianos. Son también eficaces contra algunos microorganismos resistentes a antimicrobianos que son activos contra la pared bacteriana como *Rickettsia*, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma pneumoniae*, especies de *Chlamydia* y *Legionella*, *Ureaplasma*, algunas micobacterias atípicas y especies de *Plasmodium*. Es poca su actividad su actividad contra hongos.¹

Se considera sensible a casi todas las cepas bacterianas que son inhibidas por ≤ 4 mg/ml de tetraciclina. Excepciones de dicha concentración inhibidora mínima (MIC) son *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, que se consideran sensibles a ≤ 2 mg/ml y *Neisseria gonorrhoeae*, considerada sensible a ≤ 0.25 mg/ml.

Bacterias. En términos generales, los microorganismos grampositivos son afectados por menores concentraciones de tetraciclina que las especies gramnegativas, por lo cual este grupo de productos rara vez esta indicado en infecciones causadas por bacterias grampositivas debido a problemas de resistencia. Casi todas las cepas de enterococos son resistentes a la tetraciclina; el 50% de los estreptococos del grupo B muestran sensibilidad y sólo 65% de *Staphylococcus aureus* siguen siendo sensibles (Standiford, 1995). La tetraciclina y doxiciclina son muy



activos contra casi todas las cepas de *Streptococcus pneumoniae*, *N. gonorrhoeae* y *N. Meningitidis* las cuales son inhibidas por las tetraciclinas, pero muchas cepas son resistentes, este fenómeno puede surgir si se utiliza una tetraciclina como único tratamiento para la gonorrea.¹

En los comienzos se advirtió que las tetraciclinas eran útiles para tratar infecciones por bacilos gramnegativos aerobios, pero en la actualidad muchas *enterobacteriaceae* son relativamente resistentes. No obstante, más de 90% de las cepas de *H. Influenzae* aún son sensibles a la doxiciclina (Ringertz y Dornbusch, 1998). A pesar de que todas las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes, 90% de las cepas de la *Pseudomonas pseudomallei* (la causa de la melioidosis) son sensibles. Casi todas las cepas de *Brucella* también son sensibles. Las tetraciclinas son particularmente útiles en infecciones causadas por *H. Ducreyi* (chancroide), *brucilla* y *Vibrio cholerae*. También bloquean la proliferación de *legionella pneumophila* (enfermedad de los legionarios, fiebre de Pontiac), *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Yersinia pestis* (peste) *Y. enterocolitica*, *Francisella tularensis* (tularemia) y *Pasteurella multocida*.

Las tetraciclinas son activas contra muchos microorganismos anaerobios y facultativos, y es particularmente importante su actividad contra *Actinomyces*. La MIC límite de bacterias anaerobias sensibles es de 8mg/ml. Diversos anaerobios (como especies de *Bacteroides*) son sensibles a la doxiciclina, que es el congénere más activo de las tetraciclinas pero menos activo contra *Bacteroides fragilis* que con cloranfenicol, clindamicina, metronidazol y algunos antibióticos β -lactámicos, también varía la actividad en los anaerobios grampositivos en su sensibilidad, y el *Propionibacterium* es el más sensible y *Peptococcus* el menos.



Rickettsias: Todas las tetraciclinas son muy eficaces contra las rickettsias que causan la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, los tifos murino, epidémico y de los matorrales, la rickettsiasis pustulosa y la fiebre Q (*Coxiella burnettii*).¹

Microorganismos diversos. Las tetraciclinas son activas contra muchas espiroquetas, incluidas *Borrelia recurrentes*, *B. Burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Treponema pallidum* (sífilis) y *T. Pertenuae*.¹

Ha sido particularmente importante la acción de ellas contra *chlamydia* y *Mycoplasma*. También son sensibles cepas de *Mycobacterium marinum*.¹

1.8 ABSORCIÓN.

Muchas de las tetraciclinas no se absorben por completo en vías gastrointestinales y el porcentaje de absorción después de una dosis oral es de 30% (con el estómago vacío) en el caso de la clortetraciclina; intermedio en el caso de oxitetraciclina, meclociclina y tetraciclina (60% a 80%) y grande para doxicilina ((95%) y minociclina (100%) (Barza y Scheife. 1977). Conforme aumenta la dosis, se incrementa el porcentaje no absorbido del fármaco. Gran parte de la absorción, se lleva a cabo en estómago, duodeno y yeyuno, siendo mayor cuando el sujeto esta en ayunas. La absorción de las tetraciclinas disminuye por la ingestión concomitante de productos lácteos; geles de hidróxido de aluminio; sales de calcio, magnesio, hierro o cinc; y subsalicilato de bismuto (Ericsson y col., 1982). El mecanismo que explica la menor absorción al parecer es la quelación de cationes divalentes y trivalentes.¹

La gran diversidad de concentraciones plasmáticas en diferentes individuos después de ingerir las tetraciclinas depende de la variabilidad de su absorción; dichos fármacos se dividen en tres grupos con base en



sus dosis y frecuencia de ingestión necesarias para producir concentraciones plasmáticas eficaces.¹

1.9 DISTRIBUCIÓN.

Las tetraciclinas se distribuyen en forma amplia en todo el cuerpo, en tejidos y secreciones, incluidos la orina y líquido prostático: estos fármacos se acumulan en células reticuloendoteliales de hígado, bazo y médula ósea, en huesos, dentina y esmalte de dientes que aún no erupcionan.¹

La inflamación de las meninges no es un requisito para que pasen tetraciclinas al líquido cefalorraquídeo (LCR).

La penetración de ellas en otros líquidos corporales y tejidos es excelente. Las cifras en líquido sinovial y en la mucosa del seno maxilar superior son similares a las del plasma. La minociclina alcanza una concentración en lágrimas y saliva suficientes para erradicar el estado de portador meningocócico, característica que le es propia y singular entre las tetraciclinas y se ha atribuido a su mayor liposolubilidad. Las tetraciclinas cruzan la placenta y llegan a la circulación fetal y al líquido amniótico.

Las concentraciones de tetraciclina en plasma del cordón umbilical son de 60% y en líquido amniótico 20% de las cifras que haya en circulación del gestante. En la leche materna, también aparecen cantidades relativamente grandes de dichos fármacos.¹



1.10 ELIMINACIÓN.

La vía principal de eliminación de casi todas las tetraciclinas es el riñón, si bien se concentran en el hígado y son excretadas en bilis; de ahí pasan a los intestinos, donde pueden ser resorbidas y así incorporarse a la recirculación enterohepática. La eliminación por vías intestinales se produce incluso si los fármacos se aplican por vía parenteral, como consecuencia de excreción por la bilis. La minociclina es una excepción y es metabolizada en grado noble por el hígado.

La depuración de estos compuestos por los riñones se hace mediante filtración glomerular y por ello su excreción es modificada en grado significativo por medio de la función renal de cada enfermo. Se ha observado que de una dosis intravenosa de 0.5 g de tetraciclina, el 60% se excreta por la orina en las primeras 24 horas; y del 20 al 55% de una dosis oral se elimina por dicha vía también. ¹

1.11 VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DÓISIS.

Las tetraciclinas se distribuyen en muy diversas formas para la administración oral, parenteral y local.

Administración oral. La dosis adecuada de tetraciclinas orales varía con la naturaleza y la gravedad de la infección por tratar. En el caso de la tetraciclina es de 1 a 2 g/día en adultos.

Los niños mayores de ocho años de edad deben recibir de 25 a 50mg/kg/día en dos a cuatro fracciones.

Administración parenteral: son muy pocas las indicaciones para administrar por vía intravenosa las tetraciclinas porque se cuenta con



otros fármacos mejores y también un problema consecuente es la tromboflebitis intensa. La administración intramuscular de las tetraciclinas suele ser insatisfactoria por la irritación local y poca absorción que se logra, por ello no se recomienda.

La dosis diaria de tetraciclina intravenosa (si se dispone de ella) en casi todas las infecciones agudas es de 500 mg a 1 g por lo común administrado en fracciones iguales a intervalos de 6 a 12 horas. En infecciones graves pueden proporcionarse incluso 2 g/día, pero dicha dosis quizá genere problemas en algunos pacientes. Cantidades mayores de 2 g/día no deben administrarse por vía parenteral.

Aplicación local: No se recomienda la pomada con tetraciclinas salvo para el empleo local en ojos.

Las molestias gastrointestinales, la náusea y el vómito pueden llevarse al mínimo mediante administración de las tetraciclinas con alimentos (pero no productos lácteos). Los productos lácteos; los antiácidos que contiene calcio, aluminio, zinc, magnesio o silicato; vitaminas con hierro; sucralfato (que contiene aluminio), y subsalicilato de bismuto establecerán complejos de quelación e interferirán en la absorción de tetraciclinas y es mejor no ingerirlas simultáneamente.¹

1.12 APLICACIONES TERAPÉUTICAS.

Infecciones por cocos. Ante la aparición de resistencia de los microorganismos, la tetraciclina no está indicada en infecciones originadas por estafilococos, estreptococos o meningococos.¹



1.13 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.

No deberá usarse conjuntamente con penicilinas. Las tetraciclinas deprimen la actividad plasmática de la protrombina por lo que los pacientes que estén bajo terapia anticoagulante pueden requerir un ajuste en la dosis del anticoagulante. La administración concomitante de hierro calcio zinc magnesio sales de aluminio, derivados lácteos y refrescos de cola disminuyen la absorción de las tetraciclinas.⁵

Interacción de la tetraciclina con:

Alimentos:

EFECTO: Disminuye concentraciones de tetraciclina.

MANEJO: Dar antibiótico 1 hora antes o 2 después de los alimentos.

Bismuto, subsalicilato:

EFECTO: Disminuye la eficacia de la tetraciclina.

MANEJO: La combinación está contraindicada; en caso contrario deben indicarse las tetraciclinas 2 a 3 horas antes de tomar bismuto.

Cisatracurio:

EFECTO: Aumenta bloqueo neuromuscular.

MANEJO: Ajustar dosis de cisatracurio.

Dicumarol:

EFECTO: Aumenta riesgo de hemorragia.

MANEJO: Vigilar tiempo de protrombina (TP) y ajustar dosis.



Hierro:

EFECTO: Disminuye la efectividad del antibiótico y del hierro.

MANEJO: Dar hierro tres horas antes o dos después de la tetraciclina.

Isotretinoína:

EFECTO: Pseudotumor cerebral.

MANEJO: Vigilar datos como cefalea intensa, náusea, vómito, alteraciones visuales.

Leche:

EFECTO: Disminuye la absorción de tetraciclina.

MANEJO: Evitar la administración conjunta de leche y tetraciclinas.

Magaldrato:

EFECTO: Disminuye la eficacia de la tetraciclina.

MANEJO: No se recomienda la combinación de administrarse en conjunto. Dar el antibiótico una a dos horas antes que el antiácido y vigilar su eficacia.

Magnesio, carbonato:

EFECTO: Disminuye la eficacia de la tetraciclina.

MANEJO: No se recomienda la combinación; de administrarse en conjunto, dar el antibiótico una a dos horas antes que el antiácido y vigilar su eficacia.

Noretindrona:

EFECTO: Disminuye la eficacia del anticonceptivo.

MANEJO: Cambiar de método anticonceptivo.



Porfímero:

EFECTO: Daño intracelular severo en tejidos fotosensibilizados.

MANEJO: Pacientes bajo terapia fotodinámica, deben evitar exposición de piel y ojos a la luz solar directa o su reflejo por 30 días, los bloqueantes solares no dan protección.

Quinapril:

EFECTO: Disminuye eficacia de tetraciclina.

MANEJO: Vigilar eficacia de tetraciclina.

Warfarina:

EFECTO: Aumenta riesgo de hemorragia

MANEJO: Vigilar tiempo de protrombina (TP) y ajustar dosis.

Zinc:

EFECTO: Disminución de eficacia de antibiótico.

MANEJO: Dar antibiótico 2 horas antes o 2-3 horas después del zinc.⁵

1.14 ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO.

La acción antianabólica de las tetraciclinas puede causar un aumento del nitrógeno ureico.

Aunque éste no es un problema en pacientes con función renal normal en aquellos que la tengan alterada en forma significativa, los niveles séricos elevados de la tetraciclina pueden producir azoemia hiperfosfatemia y acidosis.

Ocasionalmente se ha reportado: incremento en las enzimas hepáticas, anemia, trombocitopenia, neutropenia y eosinofilia.⁶



1.15 EFECTOS ADVERSOS.

Efectos tóxicos. Tubo digestivo. Todas las tetraciclinas irritan las vías gastrointestinales en grado variable en algunos individuos, aunque no en todos. Dichos efectos son mas frecuentes después de la ingestión de éstos fármacos. Se observan a veces ardor y molestias epigástricas, molestias abdominales, náusea y vómito. Las molestias gástricas pueden disminuir si se administra el fármaco junto con los alimentos, pero no conviene usar tetraciclinas junto con productos lácteos. La diarrea también puede ser consecuencia de los efectos irritantes de la tetraciclina oral, es indispensable diferenciar inmediatamente este tipo de diarrea del que suele surgir por colitis pseudomembranosa causada por proliferación excesiva de *Clostridium difficile*, complicación que puede ser letal.¹

Fotosensibilidad. A veces suele presentarse reacciones leves o graves de la piel en personas tratadas y expuestas a la luz solar. Dicho fenómeno es una reacción de fotosensibilidad y se detecta en 1 a 2% de pacientes que toman algún derivado de la tetraciclina. Pueden ocurrir en forma simultánea onicólisis e hiperpigmentación de las uñas.¹

Toxicidad en el hígado. Casi todos los casos de toxicidad en hígado surgen en personas que reciben 2 g o más del fármaco al día por vía parenteral; sin embargo, dicho efecto también puede aparecer después de ingerir grandes cantidades. En primer término, ocurre ictericia y le siguen hiperazoemia, acidosis y choque irreversible.

Toxicidad renal. Las tetraciclinas pueden agravar la uremia en individuos con nefropatías al bloquear la síntesis de proteínas y desencadenar en efecto catabólico de aminoácidos.

En personas que ingieren tetraciclina caduca y degradada, se ha observado un síndrome clínico caracterizado por náusea, vómito, poliuria,



polidipsia, proteinuria, acidosis, glucosuria y aminoaciduria macroscópica, es decir, una forma de síndrome de Fanconi. Todo esto consecuencia del efecto tóxico del fármaco en túbulos renales proximales.

Efectos en los dientes. Antiguamente, a finales de los 50's y principios de los 60's, fue un antibiótico muy usado en embarazadas y niños. Pero desafortunadamente uno de sus efectos secundarios tardíos en descubrir, era que producía tinciones a nivel dental. Hoy en día son muchas las personas afectadas por estas tinciones. La tinción por tetraciclinas se debe al consumo de tetraciclinas durante el proceso de mineralización del diente.¹

Dependiendo del tipo de tetraciclina, la duración del tratamiento y el momento de mineralización del diente, se producirá una tinción que será:

- de color amarilla, marrón o grisácea
- que será en bandas o afectará toda la superficie del diente.

El tejido afectado durante la mineralización del diente es la dentina. La tetraciclina se fija a la dentina durante su mineralización formándose complejos dentina-tetraciclina. Esta unión favorece una tinción intrínseca del diente, que se ve agravada cuando los dientes se exponen a la luz solar, adquiriendo tonalidades grises o marrones. Los tejidos dentales duros (esmalte y dentina) de los dientes definitivos se empiezan a formar desde el vientre materno (del 5o. al 9o. mes del embarazo) y acaban de formarse a los 8 años de vida (exceptuando los terceros molares).⁷

Durante todo este proceso de mineralización, que abarca todo el embarazo y los primeros ocho años de vida, el consumo de tetraciclinas afectará al color del diente y será más grave:

- Cuanto antes se haya consumido, afectando fases iniciales del proceso de mineralización del diente.



-
- Cuanta más cantidad se haya consumido.
 - Cuanto más tiempo se haya consumido.



Fig. 2. Tinción por tetraciclina



| Diente | Comienzo de formación de tejidos dentales duros | Final de formación de los tejidos dentales duros |
|-------------------------|--|---|
| Incisivo central | 3-4 meses | 4-5 años |
| Incisivo lateral | 10-12 meses | 4-5 años |
| Canino | 4-5 meses | 6-7 años |
| 1er premolar | 1 1/2-1 3/4 años | 5-6 años |
| 2do premolar | 2-2 1/4 años | 6-7 años |
| 1er molar | al nacer | 2 1/2-3 años |
| 2do molar | 2 1/2- 3 años | 7-8 años |

Tabla 1. Tabla de mineralización de dientes permanentes superiores.

| Diente | Comienzo de formación tejidos dentales duros | Final de formación tejidos dentales duros |
|-------------------------|---|--|
| Incisivo central | 3-4 meses | 4-5 años |
| Incisivo lateral | 3-4 meses | 4-5 años |
| Canino | 4-5 meses | 6-7 años |
| 1er premolar | 1 3/4-2 años | 5-6 años |
| 2do premolar | 2 1/4- 2 1/2 años | 6-7 años |
| 1er molar | al nacer | 2 1/2-3 años |
| 2do molar | 2 1/2- 3 años | 7-8 años |

Tabla 2. Tabla de mineralización de dientes permanentes inferiores.

Los niños que reciben a largo o corto plazo tetraciclina pueden mostrar manchas pardas en los dientes. Cuanto mayor sea la dosis del antibiótico en relación con el peso corporal, mas intensa será la mancha del esmalte y ésta es permanente.⁷



La duración del tratamiento al parecer tiene menos importancia que la dosis total del antibiótico administrado. Alcanza su punto máximo de peligro de este tipo de efecto adverso, cuando se administra tetraciclina en neonatos y pequeños antes de la primera dentición. Sin embargo, puede haber hiperpigmentación en los dientes permanentes si se administra la tetraciclina entre los dos meses y cinco años de edad, lapso en el que dichas denticiones se calcifican. El depósito del fármaco en los dientes y en huesos tal vez se deba a su propiedad quelante y a la formación de complejos de tetraciclina y ortofosfato cálcico.⁷

La administración de tetraciclina en embarazadas puede manchar los dientes del producto. El periodo de máximo peligro para los dientes va de la mitad del embarazo a cuatro a seis meses del periodo postnatal en lo que toca a los dientes anteriores deciduos, y de unos cuantos meses a cinco años de edad para los dientes anteriores permanentes, periodos en que se forma la corona de dichos dientes. Sin embargo, los niños incluso de ocho años de edad pueden ser sensibles a este efecto adverso de la administración de la tetraciclina.⁷

1.16 EFECTOS DIVERSOS.

Las tetraciclinas se depositan en el esqueleto durante la gestación y durante toda la niñez. Se ha demostrado en prematuros tratados con estas sustancias una disminución de 40% del crecimiento de peronés (Cohlan 1963) la disminución en cuestión se revierte si es breve el periodo de exposición al fármaco.⁶

Después de la administración intravenosa, suele aparecer tromboflebitis, sobre todo, cuando se usa una sola vena para goteo repetido. Este efecto irritante de las tetraciclinas se ha utilizado con fin terapéutico en sujetos con derrames pleurales de origen canceroso, en el cual se instala el



fármaco en el espacio pleural.⁶

La administración de la tetraciclina por largo tiempo puede producir cambios en la sangre periférica y se ha observado leucocitosis, linfocitos atípicos, granulaciones tóxicas de granulocitos y púrpura trombocitopénica.

Las tetraciclinas pueden causar hipertensión intracraneal y abombamiento de las fontanelas (seudotumor cerebral) en lactantes de corta edad incluso a dosis terapéuticas usuales. Al interrumpir el tratamiento, la presión intracraneal se normaliza.

1.17 REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD.

Después de utilizar cualquiera de las tetraciclinas surgen reacciones cutáneas que incluyen erupciones morbiliformes, urticaria, erupciones medicamentosas fijas y dermatitis exfoliativa generalizada aunque son cuadros infrecuentes. Entre las respuestas alérgicas mas intensas están angioedema y anafilaxia; pueden aparecer reacciones anafilactoides incluso después de la ingestión de estos compuestos. Otros efectos que se han atribuido a la hipersensibilidad son ardor de ojos, queilosis, glositis atrófica o hipertrófica, prurito anal o vulvar o vaginitis. Los efectos mencionados suelen persistir semanas o meses después de interrumpir el uso de tetraciclinas. Se reconoce la causa exacta de tales reacciones. Cuando se usan tetraciclinas a veces se sufre de fiebre de diversos grados y eosinofilia. También se ha observado asma.

Es frecuente la sensibilización cruzada entre las diversas tetraciclinas.⁶



1.18 EFECTOS BIOLÓGICOS DIFERENTES A LOS ALÉRGICOS O TÓXICOS.

A semejanza de todos los antimicrobianos, las tetraciclinas administradas por vía oral o parenteral pueden hacer que aparezcan infecciones sobreañadidas que por lo común son causadas por cepas de bacterias o levaduras resistentes a ellas. Se han observado infecciones de vagina, boca e incluso generalizadas por levaduras y hongos. La incidencia de todos estos problemas al parecer es mucho mayor con las tetraciclinas que con las penicilinas.

La colitis pseudomembranosa por proliferación excesiva de *clostridium difficile*, se caracteriza por diarrea intensa, fiebre y heces que contienen restos de mucosa y un gran número de neutrófilos. La toxina ataca las células de la mucosa y ocasiona ulceraciones superficiales que se advierten en una sigmoidoscopia.

Para disminuir la incidencia de efectos tóxicos, hay que observar ciertas precauciones con el uso de las tetraciclinas: no debe administrarse a embarazadas ni utilizarse para tratar infecciones comunes en niños menores de 8 años de edad, y no hay que utilizar estos antibióticos cuando han caducado.⁶

1.19 EFECTOS SECUNDARIOS.

Estos efectos secundarios requieren atención médica tan pronto como sea posible:

- Orina de color amarillo oscuro o marrón
- Disminución en el volumen de orina
- Dificultad para respirar



-
- Fiebre
 - Dolor de cabeza
 - Aumento de la sensibilidad al sol o a la luz ultravioleta
 - Picazón en el área rectal o genital
 - Dolor al tragar
 - Enrojecimiento, formación de ampollas, descamación o distensión de la piel, inclusive dentro de la boca
 - Erupción cutánea, picazón
 - Calambres o dolores estomacales
 - Cansancio o debilidad inusual
 - Color amarillento de los ojos o la piel

Efectos secundarios que, por lo general, no requieren atención médica (deben informarse al profesional de la salud si persisten o si son molestos):

- Diarrea
- Decoloración de la lengua
- Pérdida del apetito
- Náuseas, vómito
- Dolor en la boca

Antes de prescribir tetraciclina hay que tomar en cuenta lo siguiente:

- Si el paciente es alérgico a la tetraciclina, minociclina, doxiciclina, sufitos o a otros medicamentos.
- Si el paciente toma otros medicamentos con y sin prescripción está tomando o planea tomar, como por ejemplo, vitaminas, suplementos nutricionales y los productos fabricados a base de hierba, especialmente antiácidos, anticoagulantes (adelgazantes de la sangre) como warfarina (Cumadina) y penicilina. La tetraciclina puede reducir la eficacia de algunos anticonceptivos



orales; por lo que se recomienda usar otro método para prevenir el embarazo mientras utiliza este medicamento.

- Los antiácidos, los suplementos de calcio, los productos derivados del hierro y los laxantes que contienen magnesio interfieren con el efecto de la tetraciclina, haciéndola menos eficaz. Que el paciente tome tetraciclina 1 hora antes o 2 horas después de tomar antiácidos (incluyendo el bicarbonato de sodio), los suplementos de calcio y los laxantes que contienen magnesio. Y tomar la tetraciclina 2 horas antes o 3 horas después de tomar productos derivados del hierro y las vitaminas que contienen hierro.
- Si el paciente ha padecido alguna enfermedad como diabetes, alergia, asma, fiebre del heno, urticaria o enfermedades al riñón o al hígado.
- Preguntar a la paciente si está embarazada, si tiene planes de quedar embarazada o si está amamantando.
- Advertir al paciente que evite la exposición innecesaria o prolongada a la luz solar y que use ropa que cubra su piel, gafas de sol y filtro solar. Este medicamento hace que su piel se vuelva mucho más sensible a la luz solar.⁶

1.20 SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.

En caso de sobredosificación se sugiere control de las vías respiratorias, manteniendo ventilación adecuada, control de signos vitales, puede administrarse carbón activado, provocar eméesis y realizar lavado gástrico. previa valoración de la ingesta antibiótica.⁶



1.21 RESISTENCIA A LAS TETRACICLINAS.

Los microorganismos que adquieren resistencia contra una tetraciclina a menudo también la poseen contra los demás. La resistencia por parte de *Scherichia coli*, y tal vez de otras especies bacterianas, es mediada más bien por plásmidos y es un rasgo inducible. Los tres mecanismos principales por los que surge tal fenómeno son:

- 1) Menor acumulación de tetraciclina como resultado de reducción en la penetración del antibiótico al germen patógeno o “adquisición” de una vía de salida que depende de energía.
- 2) Menor acceso de la tetraciclina al ribosoma por la presencia de proteínas que los protegen.
- 3) Inactivación enzimática de las tetraciclinas.⁶

1.22 DÓSIS.

Vía Oral.

La terapia se debe continuar por lo menos de 24 a 48 horas después de que hayan remitido los síntomas y la fiebre. La absorción de tetraciclinas se altera por antiácidos que contienen aluminio, calcio o magnesio, y por preparaciones que contienen hierro. Los alimentos y algunos derivados de la leche pueden interferir también con la absorción.

La forma oral de tetraciclina debe tomarse por lo menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. Se recomienda la administración de cantidades adecuadas de líquidos con las tabletas para lavar los medicamentos y reducir el riesgo de irritación esofágica y ulceración.⁶



Adultos:

Dosis diaria usual: 1 a 2 g dividido en dos o cuatro dosis iguales.

Pacientes pediátricos mayores de 8 años de edad: Dosis diaria usual: 25 a 50 mg por kilo de peso dividido en 2 a 4 dosis iguales.

Niños mayores de 8 años: 25 - 50 mg / kg al día, en dosis divididas.

1.23 PRESENTACIONES.

* ACROMICINA

CLORHIDRATO DE TETRACICLINA

Tabletas

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

-Cada TABLETA de 50 mg contiene:

Clorhidrato de tetraciclina..... 50 mg

Excipiente, c.b.p. 1 tableta.

-Cada TABLETA de 250 mg contiene:

Clorhidrato de tetraciclina.... 250 mg

Excipiente, c.b.p. 1 tableta.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Infecciones causadas por:

- *Rickettsia* (fiebre de tifo y del grupo de tifo, fiebre Q. fiebre manchada de las Montañas Rocosas).

- *Mycoplasma pneumoniae*.

- Especies *Chlamydia* (psitacosis, linfogranuloma venéreo, tracoma, conjuntivitis de inclusión y ornitosis).

- *Calymmatobacterium granulomatis* (granuloma inguinal).

- *Borrelia recurrentis* (fiebre recurrente).

Infecciones causadas por microorganismos gramnegativos:

- *Haemphilus ducreyi* (chancroide).



-
- *Yersinia pestis* y *Francisella tularensis* (llamadas anteriormente *Pasteurella pestis* y *Pasteurella tularensis*).
 - *Bartonella bacilliformis*.
 - Especies de *Bacteroides*.
 - *Vibrio comma* y *Vibrio fetus*.
 - Especies de *Brucella*.

Debido a que muchas de las cepas de los siguientes grupos de microorganismos han demostrado ser resistentes a las tetraciclinas, se recomienda realizar cultivos y medir la resistencia.

La ACROMICINA* está indicada para el tratamiento de infecciones causadas por los siguientes microorganismos gramnegativos cuando las pruebas bacteriológicas han indicado susceptibilidad al medicamento:

- *Escherichia coli*.
- *Enterobacter aerogenes* (anteriormente *Aerobacter aerogenes*).
- Especies *Shigella*.
- Especies de *Mima* y especies de *Herellea*.
- *Haemophilus influenzae* (infecciones respiratorias).
- Especies *Klebsiella* (infecciones respiratorias y urinarias).

Infecciones por microorganismos grampositivos:

- Especies *Streptococcus*.

Se ha documentado resistencia a la tetraciclina en 44% de las cepas de *Streptococcus pyogenes* y en 74% de *Streptococcus faecalis*. Por lo tanto, las tetraciclinas no deben usarse para tratar infecciones estreptocócicas a menos que se haya demostrado que el microorganismo es sensible al medicamento.⁶



Para las infecciones del tracto respiratorio superior debido a estreptococos del grupo A beta hemolítico, la penicilina es el medicamento de elección, incluyendo la profilaxis de fiebre reumática.

- *Streptococcus pneumoniae*.
- *Staphylococcus aureus*, infecciones de piel y tejidos blandos.

Las tetraciclinas no son los fármacos de elección en el tratamiento de cualquier infección por estafilococos.

Cuando existe contraindicación para uso de penicilina, las tetraciclinas son medicamentos “alternativos” para el tratamiento de la infección debida a:

- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Treponema pallidum* y *Treponema pertenue* (sífilis y frambesia)
- *Listeria monocytogenes*
- Especies *Clostridium*
- *Bacillus anthracis*
- *Fusobacterium fusiforme* (infección de Vincent)
- Especies de *Actinomyces*

En la amibiasis intestinal aguda, las tetraciclinas pueden ser de ayuda en conjunto con amebicidas.

En acné severo, las tetraciclinas pueden resultar de utilidad con terapia adjunta.

La acromicina está también indicada en el tratamiento del tracoma, aunque el agente infeccioso no siempre se elimina según pruebas de inmunofluorescencia.⁶

La conjuntivitis de inclusión se puede tratar con tetraciclinas orales o con



una combinación de agente oral y tópico.

La acromicina también está indicada para el tratamiento de infecciones no complicadas uretrales, endocervicales o rectales causadas por *Chlamydia trachomatis*.

*AMBOTETRA

Cápsulas

CLORHIDRATO DE TETRACICLINA

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada CÁPSULA contiene:

Clorhidrato de tetraciclina..... 250 mg

Excipiente, c.b.p. 1 cápsula.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

AMBOTETRA* oral está indicado en las infecciones de las vías respiratorias, digestivas, genitourinarias y otros sistemas orgánicos causadas por los siguientes microorganismos sensibles: Rickettsias, *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia recurrentis*, *Chlamydia sp*, Espiroquetas. Gramnegativos: *Haemophilus ducreyi*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Bartonella bacilliformis*, *Bacteroides*, *Vibrio comma* y *Vibrio fetus*, *Brucella sp*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Shigella sp*, *Mima sp*, *Herellea sp*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella sp*. Grampositivos: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. Cuando la penicilina está contraindicada AMBOTETRA* oral es el fármaco alternativo en infecciones causadas por: *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum y pertenue*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium sp*, *Bacillus anthracis*, *Fusobacterium fusiforme*, *Actinomyces sp*. En la amibiasis intestinal aguda, AMBOTETRA* oral puede ser utilizado conjuntamente con amebicidas.



Gramnegativos: *Haemophilus ducreyi*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Bartonella baciliformis*, *Bacteroides*, *Vibrio comma* y *Vibrio fetus*, *Brucella sp*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerógenes*, *Shigella sp*, *Mima sp*, *Herellea sp*, *Haemophylus Influenzae*, *Klebsiella sp*.
Grampositivos: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*.⁶

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La vía de administración de AMBOTETRA* es oral.

Adultos: 1-2 gramos al día divididos en 2 ó 4 tomas iguales dependiendo de la severidad de la infección.

Niños mayores de 8 años de edad: 25-50 mg/kg divididos en 2 ó 4 tomas al día.

PRESENTACIÓN: AMBOTETRA* ORAL se presenta en caja con 12 cápsulas de 250 mg.

Cuadros clínicos de alerta pueden ser:

- a) Una forma del Síndrome de Fanconi: náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, proteinuria, acidosis, glucosuria y aminoaciduria.
- b) Una lesión facial semejante al Lupus Eritematoso
- c) Sensibilidad a la luz solar.

Dichos cuadros desaparecen después de cesar el tratamiento con la tetraciclina vencida.



* QUIMOCYCLAR

Cápsulas

CLORHIDRATO DE TETRACICLINA

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada CÁPSULA contiene:

Clorhidrato de tetraciclina ... 250 mg y 500 mg

Excipiente, c.b.p. 1 cápsula.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

QUIMOCYCLAR* está indicado en los siguientes problemas infecciosos:

Tratamiento de infecciones respiratorias: Laringitis, *traqueítis*, bronquitis o neumonía por *Haemophilus influenzae*, neumococo, *Mycoplasma*.

Es de utilidad en infecciones: *Odontoestomatológicas* y acné.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Se recomienda administrar el medicamento una hora antes o dos horas después de los alimentos:

En adultos: 1 a 2 g diarios según la gravedad de la infección, dividido en 2 a 4 tomas. En infecciones severas, pueden requerirse 500 mg cuatro veces al día.

En niños mayores de 8 años: 25 a 50 mg/kg por día en 4 dosis iguales.

Duración mínima del tratamiento: 5 días.

En uretritis no gonocócica causada por *Chlamydia trachomatis* o *Ureaplasma urealyticum*, se recomienda 500 mg cuatro veces al día, por lo menos durante 7 días. Cuando se trata de *Mycoplasma*, esta dosis debe continuarse durante una a tres semanas.

PRESENTACIONES: Caja con 16 cápsulas de 250 mg y 500 mg.



DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Se recomienda administrar el medicamento una hora antes o dos horas después de los alimentos.

En adultos: 1 a 2 g diarios según la gravedad de la infección, dividido en 2 a 4 tomas. En infecciones severas, pueden requerirse 500 mg cuatro veces al día.

En niños mayores de 8 años: 25 a 50 mg/kg por día en 4 dosis iguales. Duración mínima del tratamiento: 5 días.

En uretritis no gonocócica causada por *Chlamydia trachomatis* o *Ureaplasma urealyticum*, se recomienda 500 mg cuatro veces al día, por lo menos durante 7 días. Cuando se trata de *Mycoplasma*, esta dosis debe continuarse durante una a tres semanas.

PRESENTACIONES

Caja con 16 cápsulas de 250 mg y 500 mg.
CBSS clave 1981: Tetraciclina caja con 10 cápsulas de 250 mg.

* TERRAMICINA / TERRAMICINA 125 mg

Pomada oftálmica

Trociscos

OXITETRACICLINA

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada TROCISCO contiene:

Oxitetraciclina 125 mg

Excipiente, c.b.p. 1 trocisco.



Cada gramo de POMADA contiene:

Clorhidrato de oxitetraciclina equivalente a 0.005 g de oxitetraciclina

Sulfato de polimixina B equivalente a 10,000 U de polimixina B

Excipiente, c.b.p. 1 g.

Cada ampolleta de SOLUCIÓN INYECTABLE contiene:

Oxitetraciclina 50 mg

Lidocaína 20 mg

Vehículo, c.b.p. 1 ml.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Oxitetraciclina está indicada en infecciones causadas por los siguientes microorganismos:

Fiebre manchada de las montañas Rocallosas; tifo y fiebres tíficas, fiebre Q, rickettsias pustulosa y fiebre por garrapatas, causadas por Rickettsias.

Infección respiratoria causada por *Mycoplasma pneumoniae*. Psitacosis causada por *Chlamydia psittaci*

Tracoma causado por *Chlamydia trachomatis*, aun cuando el agente infeccioso no siempre se elimina, según lo que se ha determinado por inmunofluorescencia. Conjuntivitis de inclusión causada por *Chlamydia trachomatis*, puede tratarse con tetraciclinas orales o con una combinación de agentes orales y tópicos.

Fiebre recurrente provocada por *Borrelia recurrentis*.

La oxitetraciclina también está indicada en el tratamiento de infecciones provocadas por los siguientes microorganismos gramnegativos: Plaga causada por *Yersinia pestis*.



Tularemia causada por *Francisella tularensis*. Bartonelosis provocada por *Bartonella bacilliformis*, *Bacteroides spp.*

Cólera causada por el *Vibrio cholerae*, *Campylobacter fetus*

Brucelosis causada por especies *Brucella* (en conjunción con estreptomycin).

Debido a que muchas cepas de los siguientes microorganismos han mostrado ser resistentes a las tetraciclinas, se recomienda hacer cultivos y pruebas de sensibilidad.

Oxitetraciclina está indicada en el tratamiento de infecciones causadas por las siguientes bacterias gramnegativas, cuando las pruebas bacteriológicas indiquen que son sensibles a la misma:

Escherichia coli, *Enterobacter aerogenes*, especies *Shigella*, especies *Acinetobacter*.

Infecciones respiratorias causadas por *Haemophilus influenzae*.

Infecciones respiratorias y urinarias causadas por especies *Klebsiella*.

Oxitetraciclina está indicada en el tratamiento de infecciones causadas por las siguientes bacterias grampositivas, cuando las pruebas bacteriológicas indiquen que son sensibles a la misma.

Infecciones del tracto respiratorio superior provocadas por:

Streptococcus pneumoniae

Infecciones de la piel y tejidos blandos causadas por *Staphylococcus aureus*.

Las formulaciones tópicas de oxitetraciclina con polimixina B deben ser



complementadas con la administración sistémica cuando se trate de infecciones severas o cuando no respondan al tratamiento tópico.⁶

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Propiedades farmacocinéticas: La oxitetraciclina y sus sales se absorben fácilmente por vía oral y se unen a las proteínas plasmáticas en un 10 a 40%. Entre 40 y 70% se excreta sin cambio en la orina por filtración glomerular. Se ha informado una vida media sérica de seis a diez horas para la oxitetraciclina en pacientes con función renal normal.

La oxitetraciclina se difunde fácilmente en la circulación fetal a través de la placenta, en el líquido pleural, y bajo determinadas circunstancias, en el líquido cefalorraquídeo. Parece que se concentra bien en el sistema hepático y se excreta por la bilis, de manera que aparece en las heces, así como en la orina, en forma biológicamente activa. En un estudio con córneas despulidas de conejos, se detectaron concentraciones de oxitetraciclinas de 28 mcg/ml en el humor acuoso 30 minutos posteriores a 5 minutos de inmersión del tejido ocular en una solución que contenía 5 mg/ml de oxitetraciclina.⁶

Polimixina B: La polimixina B es absorbida pobremente por las membranas mucosas. En un estudio en conejos se detectaron en el humor acuoso y en el humor vítreo concentraciones de 0.1 mcg/ml de polimixina B, después de seis aplicaciones tópicas de polimixina B al 0.25%, una cada 10 minutos.⁶

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis total diaria debe ser administrada en dosis divididas equitativamente, dadas cada 6 horas. El tratamiento debe continuarse por lo menos 24 a 48 horas después de que hayan cedido los síntomas y la fiebre.



Trociscos: Los trociscos se han empleado para el tratamiento de las infecciones de la orofaringe causadas por gérmenes sensibles. Se obtienen efectos sistémicos con las dosis de 8 trociscos al día, dos cada seis horas. Se debe dejar que cada trocisco se disuelva completamente en la boca.

Oftálmica: La pomada oftálmica de oxitetraciclina con polimixina B debe administrarse en una pequeña cantidad (aproximadamente 1 cm), la cual debe ser introducida o aplicada en el saco conjuntival del párpado inferior, de cuatro a seis veces al día, hasta que la infección haya desaparecido y la curación sea completa. Esto puede llevar de sólo un día a varias semanas, dependiendo de la naturaleza y severidad de la infección. En la blefaritis se deben quitar las costras y productos de descamación antes de aplicar el medicamento.

En la profilaxis del preoperatorio se sigue el mismo procedimiento el día anterior a la operación y, posteriormente, por varios días después de la misma. Debe instruirse al paciente para que evite la contaminación de la punta del tubo cuando se aplica la pomada oftálmica.

PRESENTACIONES

Caja con 24 trociscos.

Caja con tubo con 10 g.

PRECAUCIONES GENERALES: Si existe insuficiencia renal, incluso el empleo de las dosis habituales, tanto por vía oral como parenteral, puede conducir a una excesiva acumulación sistémica de la droga y a posible toxicidad hepática. En tales circunstancias, está indicada la administración de dosis menores, así como la determinación de los niveles sanguíneos del antibiótico, si se va a prescribir por tiempo prolongado.



* TETREX

Cápsulas

CLORHIDRATO DE TETRACICLINA

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada CÁPSULA contiene:

Clorhidrato de tetraciclina..... 250 y 500 mg

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Adultos:

Infecciones moderadas: La dosis diaria usual es de 1g al día (500 mg c/12 horas o 250 mg c/6 horas). La dosis puede aumentarse hasta 2 g en infecciones severas.

Niños mayores de 8 años: 25 a 50 mg/kg/día en 4 dosis iguales.

La dosis máxima no deberá exceder la dosis recomendada para adultos.

TETREX* debe administrarse 1 hora antes o 2 horas después de los alimentos.

La terapia debe continuarse hasta tres días después de que los síntomas característicos de la infección hayan desaparecido.

Para niños mayores de 8 años de edad: La dosis usual es de 25 a 50 mg/kg/día en 4 dosis iguales.

En pacientes con insuficiencia renal la dosis total debe disminuirse por reducción de la dosis recomendada o ampliando el intervalo entre las dosis. El tratamiento debe continuarse por lo menos de 24 a 48 horas después de que los síntomas y la fiebre hayan remitido. ⁶



PRESENTACIONES

Cápsulas de 250 mg: Caja con 20.

Cápsulas de 500 mg: Caja con 20.

Suspensión 125 mg/5 ml: Frasco con 90 ml.



CAPITULO II. USOS DE LA TETRACICLINA EN PROCEDIMIENTOS PERIODONTALES

Las tetraciclinas se utilizan en gran medida para el tratamiento de enfermedades periodontales. Con frecuencia en periodontitis refractaria que incluye periodontitis juvenil localizada; tienen la capacidad de concentrarse en los tejidos periodontales y destruir *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Además, ejercen un efecto anticolagenasa que inhibe la destrucción de tejido y ayuda a la regeneración ósea.⁸

Son bacteriostáticas y eficaces contra bacterias de multiplicación rápida. Son eficaces para tratar la enfermedad periodontal en parte porque su concentración en el surco gingival es de 2 a 10 veces mayor que en el suero. Esto permite una mayor concentración del fármaco a administrar en bolsas periodontales.⁸

2.1 USO CLÍNICO.

Las tetraciclinas se investigan como coadyuvantes en el tratamiento de la periodontitis juvenil localizada (PJL).

El *Actinomyces actinomycetemcomitans* (Aa) es un microorganismo que a menudo causa la PJL que invade el tejido, por lo tanto, la eliminación mecánica del cálculo y la placa de las superficies radiculares no elimina esta bacteria de los tejidos periodontales. La tetraciclina sistémica elimina bacterias de los tejidos que junto con el raspado y alisado radicular demuestra detener la pérdida ósea y suprimir al *A. actinomycetemcomitans*. Esta forma combinada de tratamiento permite la eliminación mecánica de los depósitos en la superficie radicular y la eliminación de las bacterias patógenas dentro de los tejidos. Con este



método se observa un aumento postratamiento de los niveles de hueso. En el tratamiento de la periodontitis del adulto, el uso de tetraciclinas como coadyuvante al raspado y alisado radicular, al inicio reduce la inflamación, pero después de varias semanas no produce resultado benéfico clínico sustancial.⁸

En el pasado se recomendó el uso a largo plazo de bajas dosis de tetraciclina; los pacientes que tomaron bajas dosis de tetraciclina (250 mg al día por dos a siete años) mostró persistencia de bolsas profundas que no sangraban al sondeo. Estos sitios contenían altas proporciones de bacilos gramnegativos resistentes a la tetraciclina (es decir, *Fusobacterium nucleatum*). Después de discontinuar el antibiótico, la flora fue característica de los sitios de enfermedad. Por lo tanto, no es recomendable medicar regímenes a largo plazo de tetraciclina debido al desarrollo posible de cepas bacterianas resistentes. La tetraciclina se debe utilizar de 14 a 21 días alrededor del tiempo de tratamiento periodontal activo.⁸

La tetraciclina muestra reducir la colagenasa endógena humana de leucocitos polimorfonucleares; los efectos quimioterapéuticos no antibióticos de la tetraciclina son benéficos en el tratamiento relacionado con los procedimientos de nueva inserción, por ejemplo regeneración tisular guiada e injertos óseos.⁸

El tratamiento *in vivo* de superficies dentarias con tetraciclina aumenta la adhesión de la fibronectina, que a su vez estimula la inserción de fibroblastos y su crecimiento mientras se suprime la inserción y migración de las células epiteliales. También elimina una capa superficial amorfa y expone los túbulos dentinarios.⁸



2.2 MEMBRANAS CON TETRACICLINA

La regeneración guiada se ha vuelto parte de la práctica periodontal diaria. Modalidades de tratamiento periodontal usan membranas de barrera que excluyen las células de rápido crecimiento (células epitelial, fibroblastos) mientras se permite la proliferación de células mesenquimatosas progenitoras y la diferenciación entre osteoblastos, fibroblastos y cementoblastos, Estas células progenitoras dan el espacio y tiempo suficiente para dicho proceso y son capaces de restaurar la adhesión perdida alrededor de los dientes o tejido conectivo mineralizado en defectos óseos. Las membranas no absorbibles se han vuelto menos populares debido a la necesidad de una segunda cirugía para retirarlas, y las membranas según los resultados clínicos se han vuelto la primera opción en terapia regenerativa. Las membranas bioabsorbibles disponibles comercialmente son preparadas de duramadre, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, poliuretano y colágeno.⁹

El colágeno tipo I es la mayor matriz de proteína en el ligamento periodontal (LPD), es usada como el principal componente de la mayoría de las membranas de colágeno.

La habilidad del colágeno para promover la adhesión entre células progenitoras, por quimiotáxis, homeostasis y degradación fisiológica, con fácil manipulación y baja inmunidad, las hacen el material ideal de barrera.⁹

La regeneración exitosa es posible siempre que esa única exclusión celular y el mantenimiento del espacio prevalezcan por el tiempo requerido para la repoblación de células progenitoras que puede variar entre 6 a 8 semanas para regeneración periodontal y de 3 a 12 meses para regeneración ósea en áreas edéntulas. Entrelazar colágeno es una



aproximación común al retraso de la degradación de la membrana de colágeno usualmente obtenida por luz ultravioleta, hexametildisocianato (HMDIC) glutaraldehído, o difenilfosforilizado (DPPA). El Dr. Brunel ha mostrado que las membranas de colágeno con grados mas altos de entrelazamiento pueden mantenerse intactas por periodos mas largos de tiempo y así permiten una mejor curación o cicatrización de defectos grandes. Sin embargo esta requiere de tener en existencia de membranas de colágeno con diferentes grados de entrelazamiento para cubrir un rango más amplio de usos clínicos.⁹

La tetraciclina (TCN) es un agente antibacterial, con uso extensivo en terapia periodontal y posee habilidades inhibitorias de la metaloproteinasa (MMP), es decir, el uso de tetraciclina en membranas ayuda a que el colágeno no sea degradado por la matriz de metaloproteinasa (MMP). Durante la cicatrización de las heridas los monocitos, neutrófilos y fibroblastos liberan metaloproteinasa en la herida afectada, contribuyendo a la degradación de la membrana de colágeno. Diferentes tipos de células modulan la actividad de la (MMP) secretando inhibidores de la MMP. Los inhibidores del tejido de la familia de la matriz de proteinasa (TIMP) controlan el tejido matriz y la degradación del colágeno. La tetraciclina ha sido usada de forma eficiente localmente en combinación con aloinjertos y membranas. El uso de un revestimiento de tetraciclina expandiendo politetrafluoretileno (ePTFE) en membranas barrera se ha reportado como una ganancia adicional de fijación periodontal como resultado de su actividad antimicrobiana.⁹

Las tetraciclinas análogas o la fórmula no antimicrobiana de las TCN carecen de actividad antimicrobiana pero retiene la capacidad inhibidora de la metaloproteinasa modulando la herida y la cicatrización inhibiendo la degradación del colágeno. La tetracilina inhibe la metaloproteinasa extracelular posiblemente debido a su habilidad como queladora de iones



de Ca y Zn. La tetraciclina y la tetraciclina modificada químicamente (CMT) también pueden inhibir la conversión extracelular de metaloproteinasa latente a metaloproteinasa activa. Más aun la TCN y su fórmula no antimicrobiana puede incrementar la cicatrización de una herida ósea con otros mecanismos. La TCN puede estimular la formación de hueso regulando la síntesis entre colágeno y proteínas de células osteoblásticas. La tetraciclina (TCN) y sus análogos disminuyen la resorción del hueso controlando la expresión de la interleucina IL-6 en osteoblastos, inhibiendo la diferenciación de osteoclastos e incrementando la apoptosis de los mismos.⁹

La colagenasa preparada comercialmente y la colagenasa secretada por un hueso humano, son capaces de degradar membranas de colágeno con un patrón similar, in vitro. El sumergir membranas en una solución de 50 y 100 mg/ml de tetraciclina modula la degradación por colagenasa.

La integridad de la estructura de las membranas barrera bioabsorbibles implantadas debe ser preservada por tiempo suficiente para asegurar los resultados esperados. Las membranas de colágeno son degradadas por metaloproteinasas (MMP). Su grado de degradación puede ser alterado ya sea incrementando la integridad estructural o retrasando el proceso de degradación usando inhibidores de metaloproteinasa. Las tetraciclinas (TTC) presentan efectos inhibitorios en la matriz de la metaloproteinasa. Sumergir membranas en una solución de tetraciclina antes de la implantación puede retrasar su degradación.

Las membranas de colágeno sumergidas en 50 mg/ml de solución de tetraciclina (TTC) muestran tiempo mas largo de degradación.¹⁰

Walter y colaboradores (1985) demostraron que los antimicrobianos son inhibidores de bacterias asociadas con la enfermedad periodontal



destruccion. Por lo tanto, el uso de antibióticos sistémicos ha sido propagado por muchos investigadores que investigan procedimientos regenerativos para el tratamiento de defectos intraóseos (Van Winkelhoff y colaboradores 1996, Cortellini & Tonetti 2000, Kornman & Robertson 2000). Comparados con antibióticos sistemáticamente liberados, los dispositivos que liberan local y controladamente la liberación aplicados profesionalmente pueden exhibir varios beneficios: independencia de la obediencia del paciente, aumentar o mejorar la respuesta farmacocinética, mayor acceso y la capacidad de posicionar el fármaco adyacente a la enfermedad y liberar una baja dosis del total del fármaco en el paciente dando una concentración mas controlada en el sitio de la enfermedad (Goodson 1989). Pocos estudios son conocidos usando dispositivos antimicrobianos locales en el tratamiento de defectos intraóseos. Se mostró que el uso de gel de metronidazol tópico al 25% en regeneración tisular guiada (GTR) resultó más efectivo en la prevención de la contaminación de la membrana, pero no mejoró los resultados clínicos (Zucchelli et al 1999). Un estudio realizado por Zarkesh (1999) usando membranas barrera con revestimiento de tetraciclina y politetrafluoretileno expandido sugirió que las propiedades antimicrobianas de la tetraciclina durante la cicatrización inicial pueden resultar con una ganancia adicional de fijación clínica periodontal.¹¹

2.3 ACONDICIONAMIENTO RADICULAR CON TETRACICLINA

Otro procedimiento para aumentar la regeneración de tejido periodontal perdido debido a una enfermedad periodontal o un trauma es el acondicionamiento de raíz. El uso de agentes acondicionantes en la terapia periodontal data desde el siglo XIX. En la década de los 70's los estudios conducidos por Register y Burdick mostraron cementogénesis y adhesión de nuevo tejido conectivo neoformado ejerciendo



desmineralización con ácido cítrico. Estos descubrimientos animaron a los investigadores a evaluar el uso de otros agentes acondicionantes para facilitar la regeneración periodontal. Un buen número de agentes han sido utilizados para la desmineralización de la raíz incluyendo ácido cítrico, ácido fosfórico, EDTA y tetraciclina. La tetraciclina posee valor terapéutico como agente acondicionante en procedimientos de regeneración periodontal. El tratar la superficie de la raíz con una solución de hidrocloreto de tetraciclina (TCN-HCl) remueve la capa superficial amorfa y expone los túbulos dentinarios abiertos y la matriz de colágeno de la dentina de la raíz. Propiedades benéficas atribuidas al acondicionamiento de raíz con tetraciclina son la inhibición de la actividad de la colagenasa y la inhibición de resorción del hueso, inhibición de la formación de placa, actividad antimicrobiana y propiedades antiinflamatorias.¹²

La prevención de la migración apical de las células epiteliales y el estímulo de la adhesión del tejido conectivo son cruciales para la regeneración de tejidos periodontales.

El tratamiento de la superficie de las raíces con tetraciclina fomenta la adhesión y crecimiento de fibroblastos. Sin embargo, estudios in vivo que evalúan la desmineralización de la raíz con TCN-HCl producen resultados contradictorios que van desde la obtención de regeneración marcada a no tener diferencias cuando son comparadas con los controles.

La formación de hueso nuevo, cemento y nueva adhesión de tejido conectivo en todos los especímenes. No existe evidencia de infiltración celular inflamatoria interfiriendo con la cicatrización. La regeneración de hueso alveolar se observa tanto en raíces acondicionadas como en raíces sin acondicionar con el hueso recién formado en continuidad con el hueso original. En todos los especímenes se observó nueva adhesión de tejido conectivo con fibras de colágeno perpendiculares y oblicuas insertadas en



el nuevo cemento. Una capa continúa de nuevo cemento es depositada en continuidad con el cemento original localizado apicalmente. Una capa continua de cementoblastos se observa a lo largo de la superficie del cemento recién formado y no se observó anquilosis dentoalveolar en ninguno de los especímenes.¹²

El uso de agentes desmineralizantes ha sido reportado para incrementar el grado de adhesión de tejido conectivo a las raíces descubiertas. De los agentes usados el hidrocloreto de tetraciclina ha recibido mayor atención. El uso de una solución de HCl de tetraciclina entre 50mg/ml y 150mg/ml muestra una apertura de los túbulos dentinarios estadísticamente significativa. Todos los grupos de HCl de Tetraciclina mostraron la remoción de la capa superficial amorfa de la superficie radicular en un tiempo de 1, 3 y 5 minutos.¹³

La desmineralización de la dentina no depende del tiempo ni de las concentraciones de tetraciclina.

Uno de los objetivos de la terapia periodontal es la recuperación del periodonto perdido y la conversión de la superficie de la raíz afectada por la periodontitis en un substrato que es biológicamente apto para la adherencia y fijación de las células del tejido conectivo y epitelial. Dentro de los últimos 20 años la desmineralización de la raíz ha atraído la atención como una técnica periodontal regenerativa. Garret en 1978 demostró que la desmineralización de la superficie de la raíz ha expuesto fibrillas de colágeno y creando una zona matriz de desmineralización de 3 a 20 nanómetros de grueso. Ha sido reportado que el colágeno de la dentina expuesto por desmineralización incrementa la atadura de la matriz extracelular de glicoproteínas en la dentina. Esta atadura parece incrementar la fijación y el crecimiento de fibroblastos en las superficies de la dentina. Las tetraciclinas que son bien conocidas como agentes



efectivos en control de patógenos periodontales, han mostrado producir una superficie dentinaria que puede favorecer potencialmente la regeneración periodontal. Los estudios in vitro de Terranova y colaboradores en 1986 demostraron que los efectos de la tetraciclina en la dentina sugiriendo que su utilidad es potencial en procedimientos regenerativos.¹³

Además ha sido indicado que la tetraciclina es absorbida y subsecuentemente repelida de la dentina manteniendo su actividad antimicrobiana. Estos descubrimientos han guiado al extenso uso del tratamiento con tetraciclina en las superficies de las raíces en la terapia periodontal. Sin embargo, la concentración de HCl de tetraciclina varía de 0.5% a 200% y los periodos de aplicación van de 0.5 a 10 minutos.¹³

Wikesjo y colaboradores en 1986 demostraron que una solución de 10 o 100 mg/ml de HCL de tetraciclina logran una suficiente concentración para remover la capa dentinaria y exponer un patrón regular de túbulos dentinarios abiertos. Se ha observado la fijación estimulada de fibroblastos y la atadura de fibronectina incrementada además de dentina desmineralizada con concentraciones $\geq 50\text{mg/ml}$ de HCL de tetraciclina. Sterrett en 1997 mostró que un periodo de aplicación de 3 minutos con una solución $\pm 75\text{mg/ml}$ de hidrocloreto de tetraciclina es tan efectiva en desmineralización de la dentina como en concentraciones mas altas y/o tiempos de aplicación mas largos. Register y Burdick en 1975 demostraron que la profundidad óptima de la desmineralización está relacionada directamente con la duración y concentración de la aplicación del ácido.

La capa superficial amorfa ha sido descrita como una capa compuesta de partículas muy pequeñas de una matriz de colágeno mineralizado. La presencia de esta capa superficial amorfa interpuesta entre la superficie



de la raíz y el tejido conectivo adyacente puede servir como una barrera física para el desarrollo de la fijación del tejido conectivo a la superficie de la raíz. Se ha demostrado que el tratamiento con tetraciclina de la dentina de la raíz resulta en remoción de la capa superficial amorfa. En estudios de Gulden en el 2000, las superficies (controladas) tratadas con 0mg/ml HCl de tetraciclina presentaron un recubrimiento amorfo e irregular con pequeña evidencia de túbulos dentinarios abiertos.

Esta apariencia característica probablemente se debe a la presencia de una capa superficial amorfa en la superficie. El tratamiento de especímenes de dentina con todas las concentraciones de HCl de tetraciclina en 3 periodos diferentes de aplicación resultan en la desaparición de la superficie amorfa. Los resultados afirman los reportes previos que muestran que el acondicionar la raíz con HCl de tetraciclina remueve la superficie amorfa y expone túbulos dentinarios abriéndolos. Sin embargo, Hannes e 1991 utilizó bloques de dentina y especímenes tratados de dentina de raíz con 0.5% de HCL de tetraciclina por 5 minutos en dentina radicular reveló que el HCL de tetraciclina no remueve siempre la capa superficial amorfa y no expone los orificios tubulares. Como una conclusión los autores sugieren que una concentración mas alta de HCL de tetraciclina pueda ser requerida para lograr una desmineralización completa. También se ha demostrado que usando diferentes concentraciones de HCl-TC para la desmineralización de superficies radiculares en cualquier periodo de tiempo producen características similares en la superficie y aparentan ser igualmente efectivas removiendo la capa superficial amorfa, sin tener en cuenta el tiempo de aplicación y la concentración. Madisson y colaboradores en 1997 notaron descubrimientos similares.

Sterrett y colaboradores en 1997 descubrieron que la efectividad $\geq 75\text{mg/ml}$ de TC-HCl es dependiente del tiempo y las concentraciones de



3 a 5 minutos son mas efectivas que las de 1 minuto. Una posible explicación para estos resultados puede ser la frecuencia de la aplicación de la solución. Una sola gota de solución desmineralizante se utilizó, lo cual, se convirtió en saturación impidiendo más desmineralización, a diferencia de estudios con acondicionamiento repetido. Además la valoración se basa en calcio liberado de la dentina el cual puede estar relacionado con los orificios tubulares por consiguiente se concluye que no es apropiado considerar el tiempo de aplicación como el factor más importante si la raíz esta sujeta a repetidas aplicaciones. Isik en 1997 en su estudio concluyó que la desmineralización óptima se debe a un número de factores incluyendo la técnica de la aplicación y el tiempo. En otro estudio que realizó Sterret en 1987 y 1989, la solución TC-HCl fue aplicada usando una técnica pulidora. Se ha demostrado que la técnica de ácido pulidor resulta en una acción química mecánica que incrementa la remoción de material inorgánico químicamente suelto y los escombros de la superficie, exponiendo la base de la superficie de la raíz a la acción de la desmineralización de una solución de ácido fresco. Esto puede lograr un grado óptimo de desmineralización dentro de un corto periodo de tiempo, en comparación a otros modos de aplicación. Los resultados sugieren que el grado de desmineralización puede estar relacionado al modo pero no al tiempo de aplicación. Las concentraciones de tetraciclina usadas en estudios fueron elegidas basadas en los resultados de las investigaciones in vitro. En estos estudios, la remoción de la capa superficial amorfa con exposición de una matriz colagenasa se observó cuando se condiciono con concentraciones de $\geq 50\text{mg/ml}$ de TC-HCl los resultados relativos a las concentraciones de TC-HCL mostraron que las diferencias en los diámetros tubulares fueron estadísticamente importantes entre 50mg/ml y 150mg/ml de TC-HCl. Aunque 150mg/ml de TC-HCl parecen ser importantes estadísticamente las concentraciones pico fueron entre 50mg/ml y 125mg/ml . Se puede sugerir los mismos resultados para concentraciones de 10 y 25mg/ml en aplicaciones de 3 a



5 minutos.¹³

En estudios recientes diferentes resultados han sido reportados en la desmineralización producida por usar varias concentraciones. Sterrett encontró que las altas concentraciones TC-HCl desmineraliza la dentina con mayor efectividad, con lo cual tiende a dejar más tetraciclina en la superficie de la raíz. También demostraron que la sustentividad de la tetraciclina y el rechazo de la superficie de la raíz fueron dependientes de la concentración. En otro estudio un mayor número de células adheridas fue encontrado en una concentración de 100mg/ml de TC-HCl comparada con controles no tratados. Trombelli y colaboradores en 1995 usaron una solución preparada usando el contenido de una cápsula de 250mg/ml de tetraciclina y reportaron que las alteraciones de la superficie dentinal parecieron estar más relacionadas al tiempo de aplicación que a la concentración de la solución. En este estudio el TC-HCl puro fue usada como un agente desmineralizador, mientras que en las cápsulas se introducen una cantidad importante de relleno y otras sustancias para elaborar la solución, usar cápsulas de TC-HCl provistas por una farmacia para uso oral debe ser evitado hasta que el efecto de estos materiales en la superficie de la raíz sea determinada.

En un estudio la región media de la raíz se usó como espécimen la superficie de la dentina. Se esperó minimizar la variación inicial en el tamaño y morfología tubular. De esta manera una uniformidad en las características de la superficie morfológica inicial fue asegurada.

En los descubrimientos de Register y Burdick en 1976 comentan que la capa inicial y la superficie cambian en su matriz orgánica ocasionada por desmineralización o contacto celular subsecuente; la sobre aplicación del ácido puede alterar estos eventos en el proceso de curación.¹³



Esto apoya la noción de que el periodo de exposición de la dentina a la solución de ácido es crítica y debe ser establecida cuidadosamente. Idealmente el método debe resultar en la remoción de la capa superficial amorfa con mínima alteración en la base de la superficie de la raíz.

Los resultados confirman que el acondicionamiento con TC-HCl produce características en la superficie de la dentina comparables y concluyen que las concentraciones de TC-HCl entre 50mg/ml y 125mg/ml pueden alterar las superficies de la dentina promoviendo la capa superficial amorfa y también maximizando las aperturas tubulares en un corto periodo de tiempo, si se llevan a cabo repetidas aplicaciones.¹³

Los extractos de cemento de dientes con periodontitis estimulan la secreción de citoquina de un cultivo de monocitos humanos, de ahí que este efecto de estimulación sea inhibido condicionando el cemento con tetraciclina.

Inyectar extractos de cemento sano o enfermo, incrementa los niveles de leucocitos. Se ha encontrado que en extractos de cemento enfermo se incrementaron los niveles del factor de tumor de necrosis (TNF α), interferón (IFN γ) e interleucina -10 (IL-10), esto comparado con extractos de cemento sano o media sola. Niveles pico de citoquina se observaron 2 horas después de la inyección. El condicionamiento de cemento enfermo con tetraciclina antes de la extracción resultó en un aumento en los niveles de TNF α , IFN γ y redujo los niveles de IL-10 comparados con cemento enfermo no tratado.¹⁴

Los resultados presentados demostraron que el condicionamiento con tetraciclina de cemento enfermo puede inducir una respuesta inflamatoria intensa, y sugieren que la aplicación local de la tetraciclina para condicionamiento de raíz debe ser cuidadosamente reinvestigada.



Las citoquinas proinflamatorias que se liberan en los tejidos periodontales como respuesta al trauma bacteriano son consideradas para ser mediadores importantes en la patogénesis de enfermedades periodontales, se encontraron niveles altos de citoquinas como la de tumor de necrosis (TNF) - α y la interleucina IL- β en tejidos gingivales y en el fluido crevicular gingival de pacientes con enfermedad periodontal y se han correlacionado con rachas de actividad de la enfermedad. Los estudios in vitro han confirmado que los productos de los patógenos periodontales pueden estimular la producción in situ de citoquinas proinflamatorias de diferentes tipos de células, y estas citoquinas tienen la habilidad de inducir destrucción de tejido y subsecuentemente pérdida de fijación.

Se ha demostrado que las toxinas bacteriales son absorbidas por la superficie radicular asociada a bolsas periodontales. Estas toxinas tienen la capacidad de estimular inflamación en el tejido huésped.¹⁴

Adicionalmente se ha mostrado que los extractos de raspado de cemento dental tomados de superficies radiculares que han sido expuestas a enfermedad periodontal activan la resorción del hueso y suprimen la proliferación celular. Es por esto que la remoción mecánica o química de las toxinas de la superficie de la raíz, es considerada uno de los principales objetivos de la terapia periodontal. El acondicionamiento químico de la superficie radicular durante la cirugía periodontal ha sido sugerido como una modalidad terapéutica que puede modificar la superficie radicular enferma y de ahí incrementar la reparación y regeneración periodontal. Uno de los agentes más comunes usados para el acondicionamiento radicular es la tetraciclina. Se cree que la tetraciclina o sus derivados pueden alcanzar este efecto modificador por vía de la remoción de las toxinas absorbidas así como la modificación de la superficie radicular.



Se ha mostrado que los extractos de cemento de dientes periodontalmente enfermos tienen la habilidad de incrementar la secreción de citoquinas, comparado con cemento de dientes sanos.¹⁴

Este efecto estimulador es fácilmente lavado con soluciones de tetraciclina o solución salina. Se ha probado la capacidad de los extractos de cemento de dientes periodontalmente enfermos para inducir una respuesta inflamatoria in vivo, y se ha evaluado el efecto del acondicionamiento del cemento con tetraciclina en la respuesta inflamatoria.

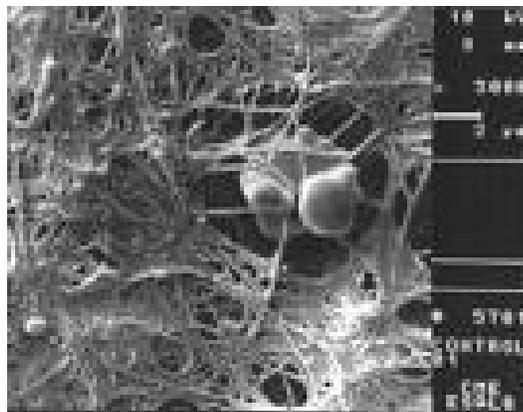


Fig. 3. Microscopía del acondicionamiento radicular

2.4 FIBRAS DE TETRACICLINA

Sistemas de administración local de liberación controlada

Este tipo de sistemas está diseñado para liberar agentes quimioterapéuticos dentro de la bolsa periodontal en un periodo extenso de tiempo. Estos aditamentos de administración local de liberación controlada se colocan dentro de las bolsas periodontales igual que un hilo retractor. El agente quimioterapéutico liberado dentro de estos aditamentos obtiene niveles altos de concentración en el sitio preciso



donde se requiere.⁸

Dichos sistemas están probados en Periodoncia y se pueden clasificar como reservorios con sistema de velocidad controlada o con sistema que incluye control de velocidad. Los reservorios que carecen de control de velocidad incluyen a las fibras huecas, gelatinas y los tubos de diálisis. Estos sistemas tienden a liberar agentes quimioterapéuticos con mucha rapidez y sólo califican como aditamentos de liberación sostenida. Los reservorios con sistemas de velocidad controlada incluyen matrices poliméricas erosionables, membranas poliméricas, matrices monolíticas y partículas cubiertas.

El uso de aditamentos de liberación lenta colocados en los defectos periodontales, junto al raspado y el alisado radicular, son técnicas prometedoras en el manejo de estos defectos. Dichos métodos parecen ser seguros para los tejidos periodontales y son bien tolerados por los pacientes. La investigación en la actualidad se lleva a cabo para determinar la eficacia de los aditamentos de liberación subgingival reabsorbibles. Si estos métodos tienen éxito, ofrecerán la ventaja de que el paciente no requiera una segunda visita para la eliminación del aditamento.⁸

Acetato de vinil etileno (AVE). Este sistema se basa en la tecnología polimérica, con tetraciclina dispersa dentro de un polímero sólido (monolítico) de AVE; dichas fibras son flexibles y tienen una liberación sostenida de tetraciclina por más de nueve días. Se desarrolló una fórmula de 25% de tetraciclina en AVE (Actisito) como una fibra no biodegradable de 0.5 mm (0.55mg/cm.) y esta probada por la Food and Drug Administration (FDA). Esta fibra se coloca en una bolsa periodontal y se mantiene ahí durante 10 días con aplicación superficial de un adhesivo de cianocrilato. Los exámenes multicentro a seis meses demuestran que



el uso de estas fibras solas produce reducción en las profundidades de sondeo de cerca de 1 mm, comparado con la reducción aproximada de 0.5 mm de las bolsas raspadas y alisadas solamente. Cabe notar que la reducción de 0.5 mm en la profundidad de sondeo después del alisado radicular en estos estudios fue menor que la que se obtiene con otros estudios de eficacia de alisado radicular, que indica la posibilidad de un alisado deficiente en los estudios que evalúan las fibras.⁸

Las propiedades antibacteriales y anticolagenolíticas de la tetraciclina (TCN) son valiosas en la terapia periodontal y el tratamiento de tetraciclina puede remover el barillo dentinario con instrumentación de la raíz.

La tetraciclina tiene una citotoxicidad importante en células periodontales. Las concentraciones no citotóxicas de TCN inhibieron MMP-2 y -9 pero no tuvieron efectos en la capa superficial amorfa, por lo que la tetraciclina no es recomendada para tratamiento de la superficie radicular.

La tetraciclina antibiótica HCl (TCN) es otro compuesto que es caracterizado por un bajo pH y para poder remover efectivamente el barillo dentinario. Las superficies desmineralizadas con TCN tienen una mayor afinidad por la fibronectina y aceptan mejor la fijación celular, sin embargo la tetraciclina puede tener efectos negativos en células similares a otros ácidos.

Las metaloproteinasas son producidas por diferentes tipos de células y tienen una capacidad importante para degradar fibrillas de colágeno en el tejido conectivo periodontal y en la superficie de la raíz llevando a la atrofia epitelial. Las MMPs son secretadas en niveles mayores por inflamación y otros tipos de células del periodonto cuando son expuestas a citoquinas inflamatorias, endotoxinas bacteriales y lipopolisacáridos



típicos de la enfermedad periodontal. Las tetraciclinas como la minociclina y doxiciclina tienen la capacidad de inhibir metaloproteinasas (-1, -2, -8, -9, -12, -13, -14), muchas de las cuales han sido relacionadas con enfermedades periodontales, adicionalmente los tratamientos con tetraciclina o sus derivados que inhiben las MMPs han reducido la pérdida de hueso en periodontitis experimental en modelos animales e incluso en pacientes con enfermedad periodontal.⁸

Diferentes agentes antibacteriales han sido estudiados como un medio para producir bactericidas o actividad bacteriostática, como un adjunto para el tratamiento mecánico de la enfermedad periodontal; la eficacia de tiras de tetraciclina administradas sencillamente o de manera múltiple en conjunto con el alisado radicular, contra el alisado radicular únicamente, o con un control no tratado.⁸

El efecto de colocar tiras múltiples es superior a una tira sencilla en la reducción del sangrado al sondeo, y la distribución local de tetraciclina es superior al alisado radicular en la reducción de la profundidad del sondeo.

Con dispositivos de distribución controlada se probó un mantenimiento efectivo y exitoso de concentraciones de fármaco en la bolsa periodontal.

Un sistema de distribución local consiste en un acetato de polímero, y etileno/vinil, impregnado con 25% de hidrocloreto de tetraciclina. Este sistema de distribución es manufacturado como una fibra que tiene 0.5mm de diámetro, 23cm de longitud y contiene 12.7mg de hidrocloreto de tetraciclina. Cuando éstas fibras son colocadas en la bolsa periodontal estas mantienen un promedio constante de concentración de tetraciclina de 1590mg/ml en el fluido crevicular mayor a un periodo de 10 días, con una concentración mínima de TC en el suero sanguíneo. Una desventaja del uso de fibras de TC es el tiempo de colocación empleado, ya que



toma de 5 a 15 minutos por diente. Debido a esto se desarrollo una tira de TC que es un sistema de polímero idéntico a la fibra pero que se diferencia de ésta por la forma física y el método de colocación.⁸

Una propiedad importante de los antimicrobianos del grupo de las tetraciclinas en la modulación de la enfermedad periodontal es su capacidad de concentrarse en el fluido crevicular después de la administración sistémica. Las tetraciclinas exhiben substantividad en la dentina, además de mantener su actividad antimicrobiana dentro de la bolsa periodontal. Se obtienen concentraciones mayores al aplicar la droga en forma local, se mejoran sus propiedades bacteriostáticas y se inhibe el desarrollo de especies resistentes.⁷

La concentración tisular local de varias tetraciclinas, puede ser mejorada por la incorporación de sistemas de liberación controlada en el interior de la bolsa periodontal. Los sistemas de liberación controlada pueden proveer concentraciones de tetraciclina superiores a 1300 mg/ml con mínimos efectos colaterales. La liberación controlada de la droga, permite que la concentración sea mantenida por varios días reduciendo el desarrollo de especies resistentes.⁷

La aplicación local en dispositivos de liberación lenta ofrece la ventaja de mantener la concentración del fármaco en la bolsa periodontal, permitiendo que la dosis se mantenga baja. Esto reduce el riesgo de efectos colaterales y la posible aparición de resistencia bacteriana.⁷

La colocación conjunta de fibras de tetraciclina en las bolsas periodontales después del raspado y alisado radicular mejora los parámetros clínicos en los pacientes de mantenimiento cuando se compara con el simple raspado y alisado radicular. Estos individuos terminan una fase activa de tratamiento periodontal y tienen bolsas de 5 a



8 mm de profundidad. El grupo de fibras de tetraciclina tiene una reducción importante en la profundidad del sondeo y la hemorragia al sondeo comparada con los pacientes que se someten a raspado y alisado radicular simple en evaluaciones de uno, tres y seis meses. Es evidente que los pacientes seleccionados para el tratamiento tienen sitios que no responden al tratamiento convencional.⁸

Las desventajas actuales del tratamiento con fibras de tetraciclina incluyen la necesidad de retirarlas, la cantidad de tiempo clínico necesario para colocarlas y la necesidad de un cianocrilato u otro material para sostenerlas o fijarlas en el lugar. Además, el estudio no muestra mejoría clínica importante con la tetraciclina cuando se compara con el raspado radicular. Las reducciones en la profundidad del sondeo tienen un promedio de 0.5 mm por lo tanto el clínico debe decidir si esta reducción es de beneficio para el paciente. Como el tratamiento convencional periodontal trabaja bien en la mayoría de los pacientes, aquel con fibras de este tipo se utiliza sólo en sitios refractarios localizados o en el tratamiento de pacientes con alteraciones médicas que no pueden recibir una recuperación total con tratamiento convencional.⁸

Es el dispositivo liberador de tetraciclina más extensamente usado y en este momento, el único probado en Estados Unidos para su venta y en Europa para el tratamiento de la periodontitis adulta es la fibra de Actisite® (ALZA Corporation and Procter y Gamble, Estados Unidos). Es un copolímero de plástico (etileno y acetato de vinilo), biológicamente inerte, no reabsorbible y contiene un 25% de polvo de clorhidrato de tetraciclina. Este producto, fabricado como una hebra completa de 0.5 mm de diámetro, se condensa en la bolsa periodontal y se asegura con una capa fina de adhesivo de cianocrilato y se deja en el sitio de 7 a 12 días (Goodson y colaboradores 1983, 1991). Con la liberación constante de tetraciclina se puede mantener durante un periodo una concentración



local del fármaco activo sobre los 1.000 mg/l. El fármaco se deposita también en la superficie dentaria y penetra en los tejidos periodontales blandos. Al tratar múltiples zonas se observaron que las concentraciones salivales de tetraciclina oscilaban entre 8 y 51 mg sobre litro, mientras que las concentraciones séricas permanecieron por debajo del nivel detectable (Goodson 1985, Rapley 1992). Goodson en 1991 llevó a cabo un estudio sobre la terapia con fibras de tetraciclina por dos razones:

La primera a causa de haber sido realizado en pacientes con mantenimiento periodontal necesitados de tratamiento por recaída localizada de la periodontitis, y segundo, a causa de que el defecto de la terapia con fibra fue evaluado como auxiliar del raspado y alisado radicular (Newman 1994). Después de 6 meses los sitios tratados mediante raspado y alisado radicular mas la colocación de la fibra de tetraciclina demostraron un nivel de inserción considerablemente mas alto, una reducción de la profundidad de sondeo de la bolsa significativamente menor y menos sangrado al sondeo que la raspado y alisado radicular solos. Un tercer estudio multicéntrico de gran tamaño demostró que los resultados obtenidos en los 3 meses posteriores a la terapia se mantuvieron mas de un año y que el tratamiento combinado mecánico y con fibra tuvo como resultado una incidencia significativamente menor de recaída de la enfermedad que cualquier de las otras modalidades ensayadas.³

Puesto que hay diferentes pautas de distribución bucal en los pacientes con periodontitis para microorganismos como *P. gingivalis* (Mombelli y cols.,1991) la terapia local puede tener menos éxito en pacientes en los que los microorganismos patógenos están esparcidos que en pacientes en los que la presencia de microorganismos está confinada a áreas aisladas. Esta hipótesis fue probada comparando dos extremos de terapia local. En un grupo de pacientes se aplicó una combinación de medidas como raspado y alisado radicular de toda la boca, aplicación de fibras de



tetraciclina y colutorios de clorhexidina. En el otro grupo solo fueron tratados localmente dos dientes y no se hizo intento alguno por alterar las condiciones globales del medio bucal. Se hallaron diferencias clínicas importantes en laceración local, dependiendo si el resto de la dentición fueron dejado sin tratar o si también fuera sometido a terapia (Mombelli y cols.,1997). Estos resultados concuerdan con estudios anteriores, que muestran la importancia de la higiene local general después de la terapia periodontal mecánica.²⁷

De estos estudios se ha aprendido que los resultados clínicos de la raspado y alisado radicular y de varias formas de tratamiento quirúrgico dependen del nivel general de higiene bucal (Rosling y cols.,1976; Nyman y cols.,1977; Magnusson y cols.,1984). Un estudio mas reciente subrayó la importancia de la higiene bucal, mostrando diferencias en los resultados atribuibles al nivel de higiene bucal postoperatorio, también después de una terapia combinada que incluyera limpieza mecánica y administración de diversos antibióticos (Kornman 1994). Las pruebas indican que la aplicación local puede ser beneficiosa para el control de la enfermedad localizada de pacientes por lo demás estables.³

Los pacientes en mantenimiento con unos pocos sitios que no responden pueden por lo tanto, beneficiarse más con la terapia antimicrobiana local.³

2.5 TETRACICLINA Y LA MATRÍZ DEL ESMALTE

Un concepto biológico relativamente nuevo en los intentos para obtener regeneración periodontal es el uso de matriz de proteína de esmalte (EMP). Los estudios in vitro han demostrado que la EMP estimula la fijación crecimiento y el metabolismo de ligamento y fibroblastos periodontales (Hoang 2000, Van der Pauw 2000, Lyngstadaas 2001), no así de los fibroblastos gingivales (Gestrelius et al 1997). La EMP absorbe



la hidroxiapatita y el colágeno y descubre la raíz dental (Gestrelius y colaboradores,1997). Además sugiere que las EMP aplicadas a los dientes puede tener un efecto inhibitorio en la formación de la biopelícula oral (Arweiler 2002, Spahr 2002).

La reducción comparable de la profundidad de la bolsa (PPD), y una ganancia en el nivel de fijación, en algunos estudios se ha observado una ganancia en hueso alveolar después de realizar la regeneración tisular guiada (GTR) y la aplicación de EMP (Cortellini 1996, Bouchard 1997, Caffesse 1997, Hammarstrom 1997, Heden 1999, Heijl 1997, Heijl 1997, Smith MacDonald 1998, Mellonig 1999, Pontoriero 1999, Sculean 1999, Heden 2000, Forum 2001, Loos 2002, Abbas 2003).¹¹

En contraste con la EMP, se pensó que las membranas barrera controlarían dinámicas de cicatrización cubriendo el defecto periodontal. Se previene a los tejidos gingivales (epitelio y tejido conectivo) del contacto con la superficie de la raíz durante el inicio de la cicatrización, y así puede proveer espacio para originar células del ligamento periodontal para repoblar la superficie de la raíz previamente afectada. Este puede inducir regeneración del tejido periodontal perdido (Gottlow 1986). Un aspecto importante que puede arriesgar un exitoso y predecible resultado concierne a la infección bacterial de la cicatrización del defecto intraóseo (Slots, 1999). Se ha sugerido que una infección postoperatoria inmediata por patógenos periodontales del defecto tratado y la colonización de la membrana puede ser una razón de la carencia de resultados en algunos casos (Selvig, 1992, Mombelli, 1993). Los patógenos periodontales pueden colonizar membranas en tres minutos de manipulación intraoral. Se ha demostrado que la presencia de bacterias en superficie de la membrana y de la encía a las seis semanas postoperatorias, estadísticamente es un indicador estadístico negativo de ganancia en la regeneración tisular (Nowzari, 1996).



DISCUSIÓN

Los investigadores Register y Burdick en la década de los 70's notaron que al acondicionar la superficie radicular se generaba cementogénesis y adhesión de nuevo tejido conectivo ejerciendo desmineralización con sustancias acondicionantes como puede ser el clorhidrato de tetraciclina. Otra propiedad benéfica es la inhibición de la actividad de la colagenasa y resorción del hueso, inhibición de la formación de placa, actividad antimicrobiana y propiedades antiinflamatorias. Sin embargo, en sus estudios producen resultados contradictorios que van desde regeneración marcada a no tener diferencias cuando son comparadas con los grupos control. Register y Burdick demostraron que la profundidad óptima de la desmineralización estaba relacionada directamente con la duración y concentración de la aplicación de la sustancia acondicionadora.

Madisson en 1997 en sus estudios ha revelado que la tetraciclina no remueve rutinariamente la capa superficial amorfa y no expone a los túbulos dentinarios abiertos, también demostró que usando diferentes concentraciones de HCl-TC para la desmineralización de superficies radiculares en cualquier periodo de tiempo producen características similares en la superficie radicular y aparentan ser igualmente efectivas removiendo la capa superficial amorfa, sin tener en cuenta el tiempo de aplicación y la concentración.

Sterret en su estudio utilizó una sola gota de solución desmineralizadora, lo cual se puede convertir en saturación impidiendo más desmineralización, mientras que un método de acondicionamiento repetido podría ser más exitoso, por lo tanto, no es apropiado considerar la concentración con el factor más importante, sino las repetidas aplicaciones. Un estudio realizado en el 2000 por Gulden y colaboradores concluyeron que la desmineralización óptima se debe a un número de factores incluyendo la técnica de aplicación y el tiempo.



CONCLUSIONES:

- El clorhidrato de tetraciclina es un buen antibiótico que puede ser utilizado en procedimientos periodontales o para combatir infecciones periodontales por que alcanza niveles altos en fluido crevicular.
- El clorhidrato de tetraciclina es un antibiótico de amplio espectro ya que ataca tanto a microorganismos gram positivos como gram negativos.
- El clorhidrato de tetraciclina funciona adecuadamente a nivel periodontal por la manera de actuar en los tejidos periodontales y la forma de liberarse lentamente en la bolsa periodontal.
- El clorhidrato de tetraciclina estimula a células progenitoras del periodonto a regenerarse.
- El clorhidrato de tetraciclina aplicándolo de forma local (en fibras) ayuda a que la liberación del antibiótico alcance concentraciones altas y constantes en el sitio de la aplicación y a presentar baja concentraciones en el plasma.
- El uso del clorhidrato de tetraciclina permite retardar la degradación de las membranas barrera biodegradables haciendo que permanezcan más tiempo intactas y por ende ayudando a que las células progenitoras tengan más tiempo para repoblar el espacio de hueso perdido durante la enfermedad periodontal.
- El uso del clorhidrato de tetraciclina en el acondicionamiento



FUENTES DE INFORMACIÓN:

1. Good & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Novena edición. Vol. II. Mc.Graw Hill Interamericana.
2. Agentes Antimicrobianos- Su uso en Periodoncia. <http://www.odontologia-online.com>
3. Lindhe, Jan. Periodoncia clínica. Periodontología clínica e implantología odontológica. 3ra. Ed. Editorial Panamericana. 2003.
4. Leninger. Principios de Bioquímica.
5. Antimicrobianos de uso sistémico en la enfermedad periodontal. <http://servicio.cid.uc.edu.ve/odontologia/revista/v5n1/5-1-7.pdf>
6. PLM Thomsom 2006. www.facmed.unam.mx/bmnd/plm2k6/index.htm - 2k
7. Efecto de la minociclina como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal. <http://www.scielo.org.ve>
8. Carranza, Fermin. Periodontología Clínica. Editorial McGraw-Hill Interamericana. Octava edición pp 815; 551, 552, 554, 555, 675.
9. Ron Zohar, Carlos E. Nemcovsky, Edmon Kebudi, Zvi Artzi, and Oler Moses. Tetracycline Impregnation Delays Collagen Membrane Degradation In Vivo. J. Periodontology.2004;75:8:1096-1101.



-
10. Ofer Moses, Carlos E. Nemcovsky, Haim Tal, and Ron Zohar. Tetracycline Modulates Collagen Membrane Degradation In Vitro*. J. Periodontology.2001;72:11: 1588-1593.
 11. Abbas F. Timmerman MF, van der Velden U. The combined use of enamel matrix proteins and a tetracycline coated expanded polytetrafluoroethylene barrier membrana in the treatment of intra-osseous defects. J. Clin Periodontol.2005;32: 765-772.
 12. Maria J.H. Nagata, Alvaro F. Bosco, Cristine M Leite, Luiz G.N. Melo, and Maria L.M.M. Sundefeld. Healing of Dehiscence Defects Following Root Surface Desmineralization Whit Tetracycline: A Histologic Study in Monkeys. J. Periodontology.2005;76:6:908-914.
 13. A. Gül den Isik, Berna Tarim, Abeer A. Hafez, Funda Sağ lam Ya lç in, Utku Onan, and Charles F. Cox. A Comparative Scanning Electron Microscopic Study on the Characteristics of Demineralized Dentin Tetracycline HCl Concentrations and Application Times. J. Periodontology.2000;71:2:219-225.
 14. Yael Houri-Haddad, Lamis Karaka, Ayala Stabhoiz, Aubrey Soskoine, and Lior Shapira. Tetracycline Conditioning Augments the In Vivo Inflammatory Response Induced by Cementum Extracts. J. Periodontology.2004;75:3: 388-392.
 15. Yao Wang, Anthony B. Morlandt, Xiaoping Xu, David L. Carnes Jr. Zihua Chen, and Bjorn Steffensen. Tetracycline at Subcytotoxic Levels Inhibits Matrix Metalloproteinase-2 and -9 But Does Not Remove the Smear Layer. J.



Periodontology.2005;76:7:1129-1139.

16. Lynn R. Friesen, Karen B. Williams, Lana S. Krause, and William J. Killoy. Controlled Local Delivery of tetracycline Polymer Strips in the Treatment of Periodontitis. J. Periodontology.2002;73:1:13-19.
17. D. Grenier, P. Plamondon, T. Sorsa, H.-M. Lee, T. McNamara, N.S. Ramamurthy, L.M. Golub, O. Teronen, and D. Mayrand. J. Periodontology.2002;73: 1:79-85.
18. A. Yaffe, A. Herman, H. Bahar, and I. Binderman. Combined Local Application of Tetracycline and Bisphosphonate Reduces Alveolar Resorption in Rats. J. Periodontology.2003;74:7:1038-1042.
19. Ramberg P, Rosling B, Serino G, Hellstrom M-K, Socransky SS, Lindhe J.: the long-term effect of systemic tetracycline used as an adjunct to non-surgical treatment of advanced periodontitis. J Clin Periodontology.2001;28: 446-452.
20. Mark I. Ryder. The influence of smoking on host responses in periodontal infections. Periodontology.2000.2007;43:267-277.
21. Isao Ishikawa. Host responses in periodontal diseases: a preview. Periodontology.2000.2007;43:9-13.
22. Mombelli A, Schmid B, Rutar A, Lang N.P: Local antibiotic therapy guided by microbiological diagnosis. Treatment of Porphyromonas gingivalis and Actinobacillus actinomycetemcomitans persisting after mechanical therapy. J



-
- Clin Periodontol.2002;29: 743-749.
23. Robin A. Seymour. Effects of medications on the periodontal tissues in health and disease. Period2000.2006;40: 120-129.
24. Niloofar Zarkesh, Hessam Nowzari, John L. Morrison, and Jorgen Slots. Tetracycline- Coated Polytetrafluoroethylene Barrier Membranes in the Treatment of Intraosseous Periodontal Lesions. J Periodontology.1999;70:9:1008-1016.
25. Man-Ying Wong, Chia-Lin Lu, Cheing-Meei Liu, Lein-Tuan Hou. Microbiological Response of Localized Sites with Recurrent Periodontitis in Maintenance Patients Treated with Tetracycline Fibers. J Periodontology.1999;70:8: 861-868.
26. Jonathan M. Korostoff, Jian Fei Wang, David P. Sarment, Jeffrey C.B, Stewart, Roy S. Feldman, and Paul C. Billings. Analysis of In Situ Protease Activity in Chronic Adult Periodontitis Patients: Expression of Activated MMP-2 and 40 kDa Serine Protease. J Periodontology.2000;71:3: 354-360.
27. Local Tetracycline is an effective adjunct in the treatment of chronic periodontitis. <http://www.nature.com/ebd/journal/v5/n3>
28. Fig. 1 content.answers.com/.../220px-Tetracycline5.png
29. Fig. 2. www.odontogeral.hpg.ig.com.br
30. Tabla 1 y 2 <http://www.tetraciclina.info/>
31. Fig. 3. [www.forp.usp.br/bdj/bdj10\(2\)/t03102/f01t03102.jpg](http://www.forp.usp.br/bdj/bdj10(2)/t03102/f01t03102.jpg)