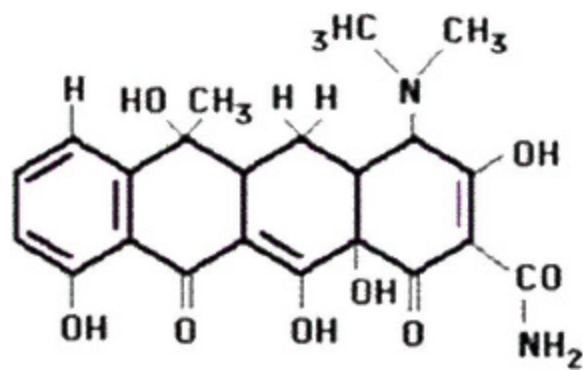


# Tetraciclinas

Carmine Pascuzzo Lima

Las tetraciclinas están formadas por la fusión de cuatro anillos bencénicos con diversos sustituyentes (*ver figura*). Al igual que otros agentes que afectan la función ribosomal, las tetraciclinas se consideran “antimicrobianos de amplio espectro”, pues actúan contra bacterias gram-positivas y gram-negativas,



anaerobios, Rickettsias, Chlamydias, etc. (incluso tienen cierta actividad contra protozoarios). La primera tetraciclina fue la clortetraciclina, aislada en 1948 a partir de un cultivo de *Streptomyces aureofaciens*; otras tetraciclinas se derivan también de especies de *Streptomyces* (demeclociclina, oxitetraciclina), y otras son derivados semisintéticos (tetraciclina, metaciclina, doxiciclina, minociclina). De todos estos agentes, el más utilizado es la doxiciclina.

En los últimos años, ha aparecido un nuevo tipo de representantes, las glicilciclinas, más potentes y menos susceptibles a resistencia que las tetraciclinas “clásicas”; la tigilciclina es el prototipo de este nuevo grupo.

Aunque antes se clasificaba a las tetraciclinas sobre todo con respecto a su duración de acción (corta, intermedia o larga), la aparición de las glicilciclinas ha hecho que sea clínicamente más conveniente la separación en “generaciones”, como se muestra a continuación:

Generación	Representantes
Primera	Clortetraciclina, Oxitetraciclina, Tetraciclina ( <i>agentes “naturales”</i> )
Segunda	Doxiciclina, Minociclina, Demeclociclina, Metaciclina, Rolitetraciclina, Guameciclina, Etamociclina, Tiaciclina, Mepiciclina, Terramicina, Limeciclina, Clomociclina, Penimociclina
Tercera	Tigilciclina (GAR-936), WAY 152,288, TGB-MINO ( <i>glicilciclinas</i> )

---

En algunas clasificaciones, se limita la “segunda generación” a la Rolitetraciclina, la Limeciclina y la Clomociclina, ubicando los otros agentes del cuadro anterior en la “primera generación”.

Un derivado no glicilciclínico, la dactilociclina, se ha estado probando recientemente en pruebas clínicas de fase I.

### *Mecanismo de Acción*

Las tetraciclinas atraviesan la membrana externa de las bacterias por medio de porinas (difusión pasiva) y llegan al citoplasma por un mecanismo dependiente de energía. Dentro del citoplasma, inhiben la síntesis bacteriana de proteínas por medio de la unión a la subunidad ribosomal 30S, previniendo el acceso del aminoacil-RNA<sup>t</sup> al sitio aceptor del complejo ribosomal. Las tetraciclinas entran a las bacterias gram-negativas por difusión pasiva y a las gram-positivas por mecanismos activos que no se comprenden muy bien aún. Su capacidad de formar quelatos con distintos iones metálicos puede coadyuvar a su acción, al interferir con la acción de enzimas necesarias para la síntesis proteica (esta capacidad implica posibles problemas de absorción oral; ver luego).

Las tetraciclinas pueden inhibir también la síntesis proteica en el huésped, pero la magnitud de este efecto es muchísimo menor porque las células eucarióticas carecen del mecanismo activo para captar estos antimicrobianos.

Existen algunas tetraciclinas (anhidrotetraciclina, 6-tiatetraciclina) capaces de causar disrupción de las membranas bacterianas; estas moléculas se conocen a veces como tetracícilinas atípicas.

### *Farmacocinética*

La absorción oral de la mayoría de las tetraciclinas es incompleta, aunque varía mucho con el agente (clortetraciclina → 30 %; minociclina → 100 %); la fracción absorbida es tanto menor cuanto mayor sea la dosis. Dado que la absorción se da sobre todo en el estómago y porción proximal del intestino delgado, la misma puede ser susceptible a la presencia de alimentos. Además, gracias a mecanismos de quelación, la absorción de las tetraciclinas puede verse interferida por múltiples productos: Sales y/o geles metálicos (sobre todo cationes divalentes y trivalentes: Aluminio, calcio, magnesio, hierro, zinc), subsalicilato de bismuto, productos lácteos, colestiramina, colestipol. Las tetraciclinas deben ser administradas al menos dos horas antes o después de las comidas.

Aunque la administración oral es la más común, puede haber preparaciones parenterales alternativas (oxitetraciclina, limeciclina, doxiciclina y minociclina) o exclusivas (rolitetraciclina y tigelciclina). También hay preparados para administración tópica (ocular).

---

---

La distribución de las tetraciclinas es sumamente amplia, alcanzando casi todos los tejidos y fluidos corporales. Sin embargo, las tetraciclinas tienen una afinidad particular por ciertos tejidos, lográndose altas concentraciones en las células reticuloendoteliales del hígado, bazo y médula ósea, así como también en el tejido óseo y dentario. Adicionalmente, se ha observado su acumulación en ciertos tumores sólidos.

Las tetraciclinas cruzan la barrera placentaria y pueden alcanzar concentraciones relativamente altas en la leche materna.

La eliminación de las tetraciclinas es fundamentalmente por vía urinaria, aunque puede haber concentraciones importantes en la bilis (reabsorción parcial por recirculación enterohepática). El metabolismo hepático no suele ser importante, excepto en pocos agentes como la minociclina.

### *Espectro antimicrobiano*

Las tetraciclinas son agentes bacteriostáticos con muy amplio espectro, eficaces incluso contra especies de *Rickettsia*, *Coxiella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Ureaplasma*, *Legionella*, *Plasmodium* y micobacterias atípicas. No son útiles contra hongos y casi todas las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes.

Tienen actividad importante en infecciones por especies de *Brucella*, *Borrelia*, *Vibrio*, *Legionella*, *Helicobacter*, *Treponema*, y *Yersinia*.

Las tetraciclinas son intrínsecamente más activas contra bacterias gram-positivas que contra bacterias gram-negativas, pero la resistencia adquirida es común, teniendo usualmente carácter cruzado. La resistencia adquirida es mediada por la adquisición plasmídica de nuevos genes y se basa en los siguientes aspectos:

1. Decremento de la acumulación del antibiótico por disminución del influjo y/o adquisición de un mecanismo activo de eflujo.
2. Producción de *proteínas de protección ribosomal*, que desplazan a las tetraciclinas de su sitio de unión (aunque no se sabe si también *previenen* la unión ulterior).
3. Inactivación enzimática de las tetraciclinas (*Bacteroides* sp).
4. Mutaciones del ARNr (*Propionibacterium acnes*, *Helicobacter pylori*).
5. Mecanismos no bien determinados aún, pero al parecer no relacionados con los mencionados.

Según los estudios realizados hasta el momento, las glicilciclinas parecen ser menos susceptibles a algunos de estos mecanismos de resistencia.

---

---

### *Usos Terapéuticos*

A pesar de su amplio espectro, las tetraciclinas son reservadas básicamente para el tratamiento de ciertos tipos de infecciones en particular, sobre todo aquellas causadas por especies de *Rickettsia*, *Mycoplasma* y *Chlamydia*. Pueden ser útiles también en el tratamiento de entidades como el ántrax, la brucelosis, la tularemia, el cólera y la actinomicosis. Adicionalmente, por su acción contra los protozoarios, las tetraciclinas se han utilizado profilácticamente para la prevención de la malaria.

Las tetraciclinas (dosis bajas) se usan para tratar el acné, sobre la base de que inhiben el desarrollo de propionibacterias que metabolizan lípidos a ácidos grasos irritantes en los folículos sebáceos.

En algunos países se usan pequeñas cantidades de tetraciclinas en la alimentación animal, por su acción promotora del crecimiento. Algunos investigadores han alertado sobre la posibilidad de que esta práctica genere la aparición de pequeñas cantidades de tetraciclinas en productos animales y/o en el ambiente, lo cual favorecería la resistencia a estos antimicrobianos.

### *Reacciones Adversas*

Las tetraciclinas producen trastornos gastrointestinales, incluyendo ardor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea, etc. Sin embargo, las manifestaciones más importantes de su toxicidad implican efectos a nivel de los dientes (cambios de coloración) y sobre todo de los huesos, pues pueden alterar su crecimiento (efecto reversible con tratamiento breve). Estos trastornos hacen que las tetraciclinas se contraindiquen en embarazadas y que solo se usen en niños si no hay alternativas terapéuticas disponibles.

La tromboflebitis es común con su administración venosa y la terapia prolongada se ha asociado a trastornos leucocitarios y plaquetarios. A nivel central, las tetraciclinas pueden aumentar la presión intracraneal (*pseudotumor cerebri*), así como causar trastornos vestibulares.

Ciertos agentes pueden asociarse a hepatotoxicidad o nefrotoxicidad y se han observado casos de fotosensibilidad dérmica en algunos pacientes (hiperpigmentación o eritema de la piel después de exposición a la luz). Las reacciones de hipersensibilidad propiamente dicha (rash, urticaria, etc.) son raras con el uso de tetraciclinas. El tratamiento con tetraciclinas puede llevar a superinfección, particularmente a nivel gastrointestinal (por su absorción generalmente incompleta).

Las tetraciclinas pueden disminuir el efecto de los anticonceptivos orales y cuando se administran concomitantemente con warfarina es necesario un monitoreo estricto (potencian la anticoagulación).

Su asociación con penicilinas para el tratamiento de infecciones bacterianas puede resultar en antagonismo antes que en sinergismo.

---

---

## BIBLIOGRAFÍA

- Chambers HF. 2004. **Protein Synthesis Inhibitors and Miscellaneous Antibacterial Agents**. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, Buxton ILO, Blumenthal D, Eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11<sup>th</sup> Edition. Editorial McGraw-Hill. Nueva York. [<http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=949329>].
- Chopra I, Roberts M. 2001. **Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance**. Microbiol Mol Biol Rev. 2001 June; 65(2): 232-60.
- Connell SR, Tracz Dm, Nierhaus KH, Taylor DE. 2003. **Ribosomal Protection Proteins and Their Mechanism of Tetracycline Resistance**. Antimicrob Agents Chemother; 47(12): 3675-81.
- Coppoc G. 1996. **Tetracycline Antibiotics**. Purdue Research Foundation [<http://www.vet.purdue.edu/depts/bms/courses/chmrx/tetra.htm>].
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Antibióticos de Amplio Espectro: Tetraciclinas-Cloramfenicol-Macrólidos**. En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 34-45. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Morejón García M, Salup Díaz R, Cué Brugueras M. 2003. **Actualización en tetraciclinas**. Rev Cubana Farm; 37(3) [[http://www.infomed.sld.cu/revistas/far/vol37\\_3\\_03/far08303.htm](http://www.infomed.sld.cu/revistas/far/vol37_3_03/far08303.htm)].
- Pérez-Trallero E, Iglesias L. 2003. **Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol**. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21(9):520-9
- Rodríguez Rodríguez MA, Gundián González-Piñera J, Barreto Penié J, Lim Alonso N, Areu A, Pardo Núñez A. 1998. **Tetraciclinas**. Acta Medica; 8(1):75-9.

Hay algo fascinante acerca de la ciencia. Uno obtiene una masa impresionante de conjeturas a partir de un grupo insignificante de hechos

*Mark Twain*

---