



Servicios de Neumología (Dpto. Med.  
Interna, Prof. J. Báguena)  
y Microbiología  
Ciudad Sanitaria La Fe, Valencia.

## MINOCICLINA EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES RESPIRATORIAS

C. Lozano, M. Gobernado, V. Bonora, M. Santos, J.L. Sanchis y N. Diosdado

### Introducción

Minociclina es un antibiótico, de la familia de las tetraciclinas, de reciente introducción en nuestro país. Descrito primeramente por Redin en 1966<sup>1</sup>, sus propiedades químicas, metabólicas, farmacológicas, espectro de acción, toxicidad y primeros ensayos clínicos se comenzaron a publicar a partir de 1967<sup>2,7</sup>. En 1969 se informó de ensayos clínicos realizados en USA, Sudamérica y Japón, y posteriormente de los realizados en Alemania y otros países. Tiene menos toxicidad que otras tetraciclinas, y mayores niveles séricos y tisulares; por otra parte, el espectro antibacteriano es mayor que el del resto de las tetraciclinas, incluso sobre estafilococos tetraciclín-resistentes<sup>8,9</sup>. En el presente trabajo exponemos nuestros resultados de su empleo en pacientes con infecciones respiratorias.

### Material y métodos

**Enfermos:** Se han estudiado cuarenta enfermos, ingresados en el Servicio de Neumología de la Ciudad Sanitaria «La Fe», de Valencia, los cuales padecían un cuadro de infección respiratoria aguda, con sospecha de que fuese de etiología bacteriana, sobreañadida o no, a otros procesos crónicos broncopulmonares preexistentes. Para la inclusión de los enfermos

en el estudio fue necesario que presentasen fiebre, leucocitosis, velocidad de sedimentación elevada, esputo mucopurulento, y signos físicos y radiológicos de infección respiratoria. Si las bacterias consideradas como responsables del cuadro clínico eran resistentes a minociclina se cambiaba el antibiótico, salvo en aquellos casos en que una buena evolución clínica aconsejó lo contrario.

La respuesta clínica se consideró buena, cuando desapareció el cuadro infeccioso; regular, cuando a pesar de haber mejorado clínicamente, la evolución no fue del todo satisfactoria; y mala, cuando la infección no pudo ser curada. En esta valoración de la respuesta se tuvo en cuenta la evolución de: temperatura, leucocitos, volumen y calidad de expectoración, signos físicos y radiológicos, así como el estado subjetivo del enfermo.

Alguno de estos enfermos, eran bronconeumopatías crónicas a los que se les había sobreañadido un brote infeccioso agudo y, previamente a su ingreso, habían sido ya tratados con otros antibióticos durante periodos de tiempo más o menos prolongados, lo cual facilitó la aparición de gérmenes Gram-negativos en sus esputos cuya valoración es difícil a la hora de considerarlos como agentes causantes del cuadro infeccioso agudo referido.

**Microbiología:** A los enfermos seleccionados, antes de iniciarse el tratamiento con minociclina, se les tomó una muestra de esputo para cultivo bacteriológico, determinando la sensibilidad de los gérmenes aislados al antibiótico. Posteriormente cada 48 horas se realizaron nuevos cultivos para control.

Las pautas bacteriológicas seguidas fueron las habituales. La determinación de las mínimas concentraciones inhibitorias (MCI) de minociclina frente a los gérmenes aislados se efectuó por medio de diluciones dobles seriadas del antibiótico en Agar Müller-Hinton desde 100 a 0'1 µg/ml, con inóculos de 0,025 ml

de entre 10<sup>4</sup>-10<sup>6</sup> bacterias viables. En otras ocasiones se realizó por mediciones relativas del halo de inhibición empleando discos con carga de 30 µg.

A los enfermos en los que se sospechó que la etiología de su cuadro respiratorio pudiera ser vírica, se les determinó titulación de anticuerpos antivíricos en sueros pareados extraídos con intervalo de ocho días\*.

**Antibiótico:** En todos los casos, se administró como antibiótico único, minociclina en dosis de 200 mg la primera toma y posteriormente 100 mg cada 12 horas, siempre por vía oral, y sin guardar relación alguna con las horas de la ingesta.

**Estudio de toxicidad:** Para determinar las posibles reacciones tóxicas provocadas por el antibiótico, se practicaron a los enfermos antes de iniciar el tratamiento, durante el mismo, y al finalizarlo, las siguientes determinaciones analíticas: en sangre, hemoglobina, hematocrito, número de leucocitos, fórmula leucocitaria, recuento de plaquetas, velocidad de sedimentación, Na, Cl, y K, creatinina, aclaramiento de creatinina, urea, glucosa, GOT, GPT, bilirrubina, fosfatasas alcalinas y pruebas de coagulación; y en orina: pH, densidad, albúmina, glucosa y sedimento.

### Resultados

De los 40 enfermos estudiados, 30 fueron varones y 10 hembras con edades comprendidas entre 9 y 90

\* Las determinaciones anticuerpos antivíricos fueron realizadas por el Dr. R. Nájera, Servicio de Virus Respiratorios, Centro Nacional de Virología y Ecología Sanitaria (Director Dr. Pérez-Gallardo), Majadahonda, Madrid.

años; el 57 % de ellos entre 50 y 69 años. Los diagnósticos clínicos principales se muestran en la tabla I. Predominó el enfermo crónico respiratorio con infección sobreañadida, sobre el enfermo inicialmente agudo.

Los límites de duración del tratamiento oscilaron entre 4 y 15 días, con un promedio de 9 días; no obstante, en un 52 % de los enfermos, el tiempo varió entre 7 y 9 días.

En 6 enfermos, los cultivos iniciales antes de comenzar el tratamiento, no evidenciaron la presencia de germen alguno a que pudiera atribuirse la responsabilidad del cuadro infeccioso; en los otros 34, se aislaron los gérmenes que se exponen en la tabla II. En los casos agudos, los más frecuentes fueron *D. pneumoniae* y *Streptococcus* (únicamente considerados cuando su aislamiento fue único y repetido), así como un *Staph. aureus*. En los crónicos, la flora fue generalmente Gram negativa del tipo *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*, *Haemophilus* y otras enterobacterias. Las MCI de los *D. pneumoniae*, *Streptococcus viridans* y  $\beta$  hemolíticos, estuvieron comprendidos entre 0,2 y 0,8  $\mu\text{g/ml}$ ; las de *Ps. aeruginosa* entre 12,5 y > 100  $\mu\text{g/ml}$ ; los *E. coli* fueron más sensibles, entre 0,4 y 3,1  $\mu\text{g/ml}$  y los *Haemophilus* 0,2  $\mu\text{g/ml}$ . Las cepas más resistentes, con MCI > 100  $\mu\text{g/ml}$ , fueron las correspondientes a los gérmenes del grupo *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* y algunas cepas de *P. mirabilis* y *Ps. aeruginosa*. En 5 enfermos la flora patógena aislada fue mixta. No obstante el aislamiento de todos los gérmenes comentados, hay que señalar la dificultad que entraña, a veces, poder afirmar que los microorganismos aislados, en un momento dado, en el esputo, son los verdaderos patógenos responsables del cuadro infeccioso.

En 8 de los enfermos (20 %) se detectaron aumentos de la tasa de anticuerpos frente a virus *influenzae*, *parainfluenzae*, y *respiratorio sincitial*, en las muestras de suero extraídas en el intervalo de 8 días, lo que demuestra un proceso activo por dichos virus (tabla III). Su relación con la evolución posterior del enfermo y el tratamiento con minociclina se comenta más adelante.

La evolución bacteriológica fue buena en 22 enfermos (55 %); parcial en 5 (12,5 %), al persistir parte de la flora mixta inicial patógena, y mala en 8 (20 %), al no erradicarse el germen primitivo; no pudo valorarse en 5 ocasiones (12,5 %) debido a no estar clara la relación existente entre los

hallazgos obtenidos inicialmente, tanto analíticos como de cultivo y el cuadro clínico del enfermo. En la tabla IV se exponen los gérmenes aislados en los últimos controles, tanto los iniciales no erradicados, como los de nueva aparición durante el tratamiento. Los microorganismos no erradicados, 5 *Ps. aeruginosa*, 1 *Serratia*, 1 *P. mirabilis* y 1 *D. pneumoniae*, guardan una estrecha relación con la elevada MCI de minociclina, superior a 25  $\mu\text{g/ml}$ , tasa difícil de alcanzar con las dosis habituales del antibiótico, excepto el caso del *D. pneumoniae* que, con una MCI de 0,8  $\mu\text{g/ml}$ , relativamente baja, persistió al cabo de 8 días de tratamiento.

En 4 enfermos, independientemente de su evolución clínica, se seleccionaron 3 cepas de *Ps. aeruginosa* y 1 de *Candida albicans*.

La evolución clínica fue buena en 31 enfermos (77,5 %); lenta e insidiosa en 2 (5 %) y mala en 7 (17,5 %) (tabla IV). En los casos de buena evolución, la fiebre remitió generalmente entre las 24 y 28 horas, y más lentamente el número de leucocitos, velocidad de sedimentación, expectoración y signos radiológicos. De los dos enfermos en que solo se obtuvo mejoría parcial, uno de ellos padecía bronconeumonía crónica en cuya expectoración se aisló una *Ps. aeruginosa* con MCI de 25  $\mu\text{g/ml}$  durándole la febrícula más de una semana; el otro, tuvo una bronquitis, en la que se cultivó *P. mirabilis* también muy resistente. Los 7 casos de mala evolución clínica fueron: 5 Neumonías, 1 bronconeumonía, y 1 asma bronquial infectada. Dos de ellos podrían justificarse por la presencia de *Ps. aeruginosa* y *Serratia* con MCI superiores a 100  $\mu\text{g/ml}$ . En otros 3, aunque desapareció la flora bacteriana inicial, coincidió con la elevación del título de anticuerpos antiviral (*influenzae*, *parainfluenzae B* y *respiratorio sincitial*). En los 2 restantes no se pudo determinar claramente la presencia de un agente patógeno que pudiese justificar el fracaso clínico.

Las alteraciones de los controles analíticos realizados fueron las siguientes: en 5 casos hipoglucemias leves, en uno, aumento de las fosfatas alcalinas, y en otro, aumento de la cifra de creatinina en sangre. En general la tolerancia fue buena; sólo en 5 casos se encontraron efectos colaterales leves que pudieran atribuirse al antibiótico; 3 enfermos manifestaron sensación de inestabilidad y vértigo, uno náuseas y otro sensación alucinante. En ningún caso hubo necesidad de suspender el antibiótico.

TABLA I

Diagnóstico clínico principal de los 40 enfermos tratados con minociclina.

Diagnóstico	N.º de casos
Neumonía	13
Bronconeumonía	1
Pleuroneumonía	2
Bronquitis aguda	2
Bronconeumopatía crónica	13
Asma bronquial bacteriana	6
Bronquiectasias	3
	40

TABLA II

Gérmenes aislados en 34 de los 40 enfermos tratados con minociclina.

Microorganismo	N.º de cepas	Mínimas concentraciones inhibitorias de minociclina (MCI) $\mu\text{g/ml}$
<i>Ps. aeruginosa</i>	10	12,5 - > 100
<i>D. pneumoniae</i>	8	0,2 - 0,8
<i>Strept. viridans</i>	5	0,2 - 0,4
<i>Strept. hemoliticus</i>	1	0,2
<i>E. coli</i>	5	0,4 - 3,1
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	0,2
<i>P. mirabilis</i>	2	6,2 - > 100
<i>Klebsiella-Enterobacter-Serratia</i>	3	> 100
<i>Staph. aureus</i>	1	0,2
<i>Candida albicans</i>	1	—
	39	

TABLA III

Anticuerpos antiviral, y flora concomitante, detectados en 8 de los 40 enfermos tratados con minociclina.

Virus	N.º de casos	Flora bacteriana concomitante
<i>Respiratorio sincitial</i>	4	Flora normal (2 casos) <i>E. coli</i> No crecimiento bacteriano
<i>Influenzae A</i>	2	Flora bacteriana normal <i>Ps. aeruginosa</i>
<i>Parainfluenzae B</i>	2	<i>Streptococcus viridians</i> <i>D. pneumoniae</i>
	8	

TABLA IV

Despuesta de los 40 enfermos al tratamiento con minociclina.

Evolución clínica	N.º de casos	Evolución bacteriológica	N.º de casos
Buena	31 (77,5%)	Buena	22 (55%)
Regular	2 (5%)	Parcial	5 (12,5%)
Mala	7 (17,5%)	Mala	8 (20%)
		No valorable	5 (12,5%)
	40		40



## Discusión

Dado que el 77,5 % de los enfermos evolucionaron bien, parece claro que la minociclina es un antibiótico eficaz en el tratamiento de infecciones broncopulmonares, causadas por gérmenes sensibles, del tipo de *D. pneumoniae*, *Streptococcus*, *Haemophilus* y *Staph. aureus*. Con respecto a las infecciones causadas por gérmenes Gram negativos, es eficaz en las determinadas por *E. coli*, y muy poco en las de *P. mirabilis* y *Ps. aeruginosa*. Esto viene a corresponder con la cantidad de antibiótico que es necesaria para inhibir este tipo de gérmenes. Un hecho a tener en cuenta es lo variable de la sensibilidad de las *Ps. aeruginosa in vitro*, entre 12,5 y > 100 µg/ml, que determina un hecho paralelo con el comportamiento clínico; el 50 % de las *Pseudomonas* de nuestro estudio desaparecieron con minociclina, persistiendo el otro 50 %, y es más, este germen fue seleccionado durante el tratamiento en 3 ocasiones (tabla V).

Hay que tener en cuenta que, en ocasiones, la flora bacteriana que se aísla en un proceso broncopulmonar es secundaria a una infección vírica y aunque se erradiquen los gérmenes por la acción del antibiótico, la evolución clínica del enfermo puede, lógicamente, no ser paralela. Tal es el caso en nuestro estudio del enfermo con una neumonía en la que se aisló *D. pneumoniae* (MCI de 0,4 µg/ml) y se detectaron anticuerpos nativus *para-influenzae B*; bacteriológicamente evolucionó bien, pero no clínicamente, al persistir la sintomatología más tiempo. Por el contrario, otro caso con an-

TABLA V

**Gérmenes aislados, no erradicados y seleccionados; evolución de la sensibilidad a minociclina y días de aparición en los controles.**

Gérmenes no erradicados	N.º de cepas	MCI µg/ml		Gérmenes seleccionados	N.º de cepas	Días de aparición
		inicial	final			
<i>Ps. aeruginosa</i>	2	25	25	<i>Ps. aeruginosa</i>	3	4.º, 6.º 7.º
<i>Ps. aeruginosa</i>	1	25	100	<i>C. albicans</i>	1	5.º
<i>Ps. aeruginosa</i>	1	50	100			
<i>Ps. aeruginosa</i>	1	> 100	> 100			
<i>Serratia</i>	1	1	> 100			
<i>P. mirabilis</i>	1	> 100	> 100			
<i>D. pneumoniae</i>	1	0,8	0,8			
	8				4	

tuerpos antiviral *influenzae A* en el que se aisló una *Ps. aeruginosa* (MCI 50 µg/ml) evolucionó bien clínicamente y sin embargo persistió el germen. Parecidas consideraciones merecen los enfermos en los que no se demostró una flora patógena específica, no pudiéndose valorar su respuesta bacteriológica, y sí detectándose aumento de anticuerpos antiviral *influenzae A* y RS.

Merece la atención señalar que, durante el tratamiento de los 40 enfermos, sólo se seleccionase un caso de *Candida albicans* al contrario de lo que ocurre con otros antibióticos sobre todo tetraciclinas. Posiblemente esto se explique por la acción bacteriostática que la minociclina ejerce sobre esta clase de levaduras, tema sobre el que estamos trabajando actualmente. Por lo que respecta a la aparición de mutantes resistentes sólo estuvo claro el aumento de sensibilidad de dos cepas de *Ps. aeruginosa* que de MCI de 25 y 50 µg/ml pasaron a > 100 µg/ml (tabla V) durante los días de tratamiento.

## Resumen

Una tetraciclina, minociclina, fue administrada por vía oral a cuarenta enfermos con infección del aparato respiratorio. La dosis fue de 300 mg el primer día y 200 mg los restantes, durante un promedio de 9 días. La respuesta clínica fue buena en el 77 % de los casos y la bacteriológica en el 55 %. Los efectos secundarios y tóxicos fueron mínimos.

## Summary

### MINOCYCLINE IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY INFECTIONS

A tetracycline, minocycline, was administered by oral route to 40 patients with infections of the respiratory apparatus. The dosage was 300 mg. The first day and 200 mg. the following days for an average of 9 days. The clinical response was good in 77 % of the cases and the bacteriological response was good in 55 % of the cases. The secondary and toxic effects were minimum.

## BIBLIOGRAFIA

1. REDIN, G.S.: Antibacterial activity in mice of minocycline, a new tetracycline. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 196: 371, 1967.
2. MARTELL, M.J. y BOOTHE, J.H.: The 6-deoxytetracyclines. VII Alkylated aminotetracyclines possessing unique antibacterial activity. *J. Med. Chem.* 10: 44, 1967.
3. NOBLE, J.F., KANEGIS, L.A. y HALLESY, D.W.: Short-term toxicity and observations on certain aspects of the pharmaco-

logy of a unique tetracycline-minocycline. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 11: 128, 1967.

4. STEIGBIGEL, N.H., REED, C.N. y FINLAND, M.: Absorption and excretion of five tetracyclines analogues in normal young men. *Am. J. Med. Sci.* 225: 296, 1968.
5. RENZINI, G., BEVILACQUA, R.L., BOEMI, G. y RAVAGNAN, L.: Attività antibatterica in vitro e in vivo di una nuova tetraciclina: CL 59806. *Antibiotica*, 5: 241, 1967.
6. BENITZ, K.F., ROBERTS, G.K.S. y YUSA, A.: Morphologic effects of minocycline in

laboratory animals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 11: 150, 1967.

7. FRISK, A.R. y TUNEVALL, C.: Clinical Evaluation of Minocycline. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 335: 8, 1969.
8. STEIGBIGEL, N.H., REED, C.N. y FINLAND, M.: Susceptibility of Common Pathogenic Bacteria to Seven Tetracycline Antibiotics in vitro. *Amer. J. Med. Sci.* 255: 179, 1968.
9. FEDORKO, J., KATZ, S. y ALLNOCH, H.: In vitro activity of Minocycline, a new Tetracycline. *Am. J. Med. Sci.* 225: 4, 1968.