

## **LA MINOCICLINA EN INFECCIONES DE LA PIEL**

DRA. EVA KOVES DE AMINI \*  
DR. OSWALDO CARMONA GUILLIOD M \*\*  
LIC. MARITZA LEON BARRETO \*\*

### **INTRODUCCION:**

La minociclina es la 7-dimetilamino-6-demetil-6-deoxitetraciclina, una nueva tetraciclina que ha demostrado un espectro de actividad antimicrobiana más amplio que el de las otras tetraciclinas (1,2).

Entre sus características principales se mencionan la de ser útil en contra de ciertas bacterias resistentes a otras tetraciclinas y muy especialmente contra cepas de estafilococos patógenos y *Escherichia coli* (3, 4). Por otra parte, sus niveles séricos y tisulares han sido reportados como muy favorables, debido a que el producto tiene una vida más prolongada que otras tetraciclinas (5, 6, 7, 8).

El objetivo de nuestra investigación es el de estudiar la eficacia y los efectos secundarios de la minociclina en el tratamiento de algunas enfermedades de la piel de reconocida etiología bacteriana y en procesos dermatológicos en donde la infección juega un papel fundamental.

### **MATERIAL Y METODOS:**

Esta investigación es de tipo descriptiva. Se estudiaron 50 pacientes con diversos procesos infecciosos de la piel, de los cuales 32 casos fueron de acné vulgar de diferentes grados de gravedad clínica y 18 pacientes con diversas formas de infecciones bacterianas: piodermitis, hidrosadenitis supurada, erisipela, abscesos de la piel y procesos de etiología bacteriana comprobados por estudios bacteriológicos.

---

\* Servicio de Dermatología. Instituto Nacional de Dermatología. Hospital Vargas. Caracas.

\*\* Departamento de Patología Clínica del Hospital Vargas de Caracas.

Cátedra de Microbiología de la Escuela de Medicina José María Vargas. UCV.

Estudio realizado con el aporte de la Minociclina por Research Cyanamid International.

## **EVALUACION DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS**

Consideramos efectos secundarios atribuibles a la droga, las alteraciones clínicas o de laboratorio observadas durante y/o después de la experiencia, en ausencia de otras causas aparentes.

Se practicaron exámenes de laboratorio antes y después del tratamiento a 25 pacientes de nuestro estudio, a saber: Hemoglobina (gs. %, Hematocrito, conteo blanco y fórmula, velocidad de sedimentación globular, urea (ureasa), creatinina (ácido pícrico), Bilirrubina total, directa e indirecta (Mallory Evelyn) Tymol, Kunkel, Transaminasas oxalacética y pirúvica (Wroblewsky), Fosfatasas alcalinas (King Amgstrong), actividad protrombinica (%) y examen general de orina. La severidad de los efectos secundarios se evaluó de la siguiente manera:

**Ligera:** manifestaciones clínicas transitorias que no requirieron tratamiento sintomático.

**Moderada:** alteraciones clínicas persistentes que requirieron reducir la dosis a la mitad.

**Severa:** alteraciones clínicas persistentes que obligaron a suspender el tratamiento. Aquí se incluyen las alteraciones significativas en los valores de laboratorio no explicables por la enfermedad de base ni por otra causa aparente.

En cuanto a la naturaleza de la reacción secundaria, se clasificaron en: neurológicos, hematológicos, gastrointestinales, hepáticas, cutáneas y renales.

Se seleccionaron con fines de comparación todos los exámenes de laboratorio practicados antes y después del tratamiento para poder analizar si hubo o no cambios significativos en los mismos.

El nivel de significancia fue menor del 5%. Se encontró una diferencia significativa entre los dos tratamientos.

## **RESULTADOS:**

Las características generales de los pacientes aparecen en el cuadro 1.

Se estudiaron 20 varones y 30 hembras cuyas edades medias respectivas fueron de 18.4 ( $\pm$  7.8) años y 20.9 ( $\pm$  8.3) años.

La talla de los varones tuvo una media de 162.1 ( $\pm$  13.5) cm. y la de las hembras fue de 159.7 ( $\pm$  5.5) cms. En cuanto al peso, la media para los varones fue de 58 ( $\pm$  17.6) Kgs. y para las hembras fue de 55.9 ;  $\pm$  13.6) Kgs.

Previo el tratamiento se practicó estudio bacteriológico para investigar aerobios y anaerobios en la Sección de Bacteriología del Departamento de Patología Clínica del Hospital Vargas. Una vez identificado el agente etiológico se determinó su sensibilidad -in vitro- a la minociclina por el método cualitativo de los discos de sensibilidad según la técnica de Kirby-Bauer (9). Sólo en los casos en que el germen resultó sensible a la minociclina se procedió a tratar al enfermo. Por otra parte, estos pacientes no presentaron enfermedades previas o intercurrentes -hepáticas, hematológicas o renales- que pudieran interferir en la evaluación de los resultados. Ninguno de los pacientes recibía terapia antimicrobiana en los últimos 15 días previos al comienzo del tratamiento con minociclina ni durante el ensayo de la droga. Todos los pacientes fueron controlados en la Consulta Externa del Servicio de Dermatología del Hospital Vargas de Caracas.

Se practicó evaluación clínica al comienzo de la experiencia, durante y al final de la misma.

Se practicó estudio bacteriológico de las lesiones antes de iniciar el tratamiento. Sólo en aquellos casos, en donde, por falta de respuesta clínica, existían lesiones susceptibles de practicárseles estudios bacteriológicos, éste se practicó al final del tratamiento.

## **DURACION DEL TRATAMIENTO Y DOSIFICACION**

En los pacientes con infecciones bacterianas de la piel el tratamiento fue de 7 días. Sólo en los pacientes con Acné el tratamiento fue de 15 días. La dosis en todos los casos fue de 100 mg. cada 12 horas.

### **Evaluación de la respuesta.**

Se aplicaron los siguientes criterios en la evaluación global de la respuesta al tratamiento.

**Excelente:** mejoría de los signos y síntomas antes de los 4 días de iniciado el tratamiento y desaparición de éstos a los 15 días para los casos de acné y a los 7 días para el resto de los pacientes.

**Buena:** mejoría de los signos y síntomas a los 4 días o más de iniciado el tratamiento, con desaparición de éstos antes de los 15 días para los casos de acné y los 7 días para el resto.

**Regular:** mejoría de los signos y síntomas antes o después de los 4 días, pero con persistencia de estos a los 15 días para los casos de acné y a los 7 días para el resto.

**Mala:** sin mejoría apreciable de los signos y síntomas o persistencia del agente causal en las lesiones.

CUADRO N° 1  
 CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES  
 TRATADOS CON MINOCICLINA,  
 HOSPITAL VARGAS  
 SERVICIO DE DERMATOLOGIA, 1972

Pac. N°	Ed.	S	P Kg.	T Mt.	Diagnóstico clínico	Germen	Duración del tratamiento	Resp.	Efectos Secund.
01	18	M	59	1.66	Acné. quístico	St. epidermidis	15 días	B	-
02	9	M	28	1.30	Paroniquia infectada.	St. aureus	7	B	-
03	9	M	30	-	Faringitis	Str. pyogenes	15	B	-
04	21	M	64	1.75	aguda.	St. aureus			
05	23	M	78	1.70	Acné vulgar	St. epidermidis	7	E	-
06	24	F	48	1.56	Absceso retroauricular.	St. epidermidis	15	R	-
07	40	F	108	1.65	Acné vulgar	P. acné	15	B	-
08	13	M	50	1.48	Ulcera impetiginizada de la pierna.	No creció	7	E	-
09	40	F	68	1.62	Dermatitis infectada de la mano.	Str. pyogenes	Suspendido		
					Erisipela	-			
10	19	F	51	1.64	Acné vulgar	St. epidermidis	(intolerancia). 15 días	N.E.	+
11	26	M	88	1.70	Acné quístico	St. epidermidis	15	R	-
12	14	F	55	1.55	abscedado.	St. epidermidis	7	B	-
13	16	F	55	1.60	Piodermitis	St. aureus		E	-
14	25	F	56	1.58	Acné vulgar	St. epidermidis	7	E	-
					Acné vulgar	St. epidermidis	15	E	-

(Sigue)

CUADRO N° 1 (Continuación)  
**CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES**  
**TRATADOS CON MINOCICLINA,**  
**HOSPITAL VARGAS**  
**SERVICIO DE DERMATOLOGÍA, 1972**

Pac. N°	Ed.	S	P Kg.	T Mt.	Diagnóstico clínico	Germen	Duración del tratamiento	Resp.	Efectos Secund.
15	19	F	72	1.68	Acné vulgar	St. epidermidis	15	B	-
16	17	F	64	1.68	Acné vulgar	St. aureus	15	E	+
17	21	F	51	1.58	Acné quístico	St. epidermidis	15	R	+
18	18	M	64	1.64	Acné vulgar	St. epidermidis	14	E	-
19	26	F	54	1.60	Acné vulgar	St. epidermidis	14	E	-
20	16	F	56	1.66	Acné vulgar	St. epidermidis	14	E	-
21	16	F	56	1.62	Acné vulgar	St. epidermidis	15	M	-
22	15	M	68	1.66	Acné vulgar	St. epidermidis	15	B	-
23	13	F	49	1.58	Acné vulgar	St. epidermidis	15	B	-
24	21	F	62	1.58	Acné vulgar	St. epidermidis	15	R	-
25	18	F	52	1.56	Acné quístico	P. acné	15	R	-
26	25	F	55	1.62	Acné conglobata	-	7	E	+
27	28	F	49	1.57	Acné pustuloso.	St. epidermidis	15	B	+
28	15	F	54	1.64	Acné quístico	P. acné	15	B	-
29	15	F	56	1.61	Acné quístico	P. acné	15	R	-
30	18	M	74	1.72	Acné vulgar	St. epidermidis	15	R	-
31	25	M	80	1.75	Erisipela	St. aureus	7	E	-
32	47	F	67	1.66	Piodermitis supurada	St. aureus Prot. mirabilis	15	M	+
33	16	M	57	1.57	Acné quístico	St. aureus	15	B	-
34	22	M	64	1.72	Acné quístico	-	15	B	-
35	22	M	68	1.68	Acné quístico	St. aureus	15	B	-
36	11	F	33	1.42	Piodermitis	St. aureus	7	E	-

CUADRO N° 1 (Continuación)  
**CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES  
 TRATADOS CON MINOCICLINA,  
 HOSPITAL VARGAS  
 SERVICIO DE DERMATOLOGÍA, 1972**

Pac N°	Ed.	S	P Kg.	T Mt.	Diagnóstico clínico	Germen	Duración del tratamiento	Resp.	Efectos Secund.
37	35	M	55	1.60	Acné conglobate.	Str. pyogenes Proteus mirabilis.	15	E	-
38	14	F	74	-	Hidrosadenitis.	Proteus mirabilis.	7	B	-
39	22	F	53	1.64	Acné pustuloso.	St. epidermidis	15	B	-
40	-	-	-	-	Acné vulgar	St. epidermidis	15	R	-
41	9	M	36	-	Piodermitis	St. aureus	7	M	-
42	23	F	48	1.60	Absceso del pabellón auricular.	Pseudomonas aeruginosa.	Suspen- dido.	N.E.	+
43	14	M	-	-	Acné quístico severo.	St. epidermidis	15 días	E	-
44	14	M	46	1.66	Hidrosadenitis.	St. aureus	15	R	-
45	24	F	49	1.56	Acné vulgar	St. epidermidis	15	B	+
46	8	F	47	1.50	Piodermitis, paroniquia.	Str. pyogenes	7	E	+
47	21	F	49	1.58	Acné vulgar	St. aureus	15	E	-
48	12	M	35	1.35	Piodermitis	St. aureus	7	E	-
49	37	M	-	-	Dermatitis infectada.	St. aureus	7	M	-
50	9	F	29	-	Alopecia areata	St. aureus St. pyogenes (ex, faringeo)	15	E	-

Los valores previos de laboratorio no presentaron diferencias influenciadas por el sexo de los pacientes por lo que consideramos el conjunto de pacientes varones y hembras pertenecientes a una misma muestra.

### Resultados bacteriológicos.

En los 32 casos de acné fueron aislados: *Staphylococcus epidermidis* en 23 casos, *Staphylococcus aureus* en 4 casos, *Streptococcus pyogenes* asociado a *Proteus mirabilis* en un caso y *Propionibacterium acné* en cuatro casos.

En el resto de procesos bacterianos se aislaron *Staphylococcus epidermidis* en 7 casos, *Staphylococcus aureus* en 6 casos, *Streptococcus pyogenes* en 2 casos, *Proteus mirabilis* en un caso y *Pseudomonas aeruginosa* en un caso. Así mismo se encontraron combinaciones tales como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* en 4 casos, *Staphylococcus aureus* y *Proteus mirabilis* en un caso; no hubo desarrollo bacteriano en 2 casos.

**CUADRO 2**  
**PACIENTES CON INFECCIONES DERMATOLÓGICAS**  
**SEGUN RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON MINOCICLINA**  
**SERVICIO DE DERMATOLOGIA, HOSPITAL VARGAS**  
**CARACAS, 1972**

RESULTADO	ACNE		INF. PIOGENA		TOTAL	
	N°	%	N°	%		
Excelente	10	31.3	8	44.4	18	36.0
Bueno	12	37.5	4	22.2	16	32.0
Regular	9	28.1	1	5.6	10	20.0
Malo	1	3.1	3	16.6	4	8.0
No evaluado	0	0.0	2	11.2	2	4.0
<b>TOTAL</b>	<b>32</b>	<b>100.0</b>	<b>18</b>	<b>100.0</b>	<b>50</b>	<b>100.0</b>

### EVALUACION DE LA RESPUESTA

Los resultados aparecen en el cuadro 2. Como se advierte hubo respuesta al tratamiento en el 97% de los casos de acné y en el 72,2% de los casos de procesos piógenos de la piel.

Los pacientes que aparecen como -no evaluados- fue debido a la suspensión del tratamiento.

### **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Tal como se observa en el cuadro 3, de 50 pacientes evaluados sólo en 9 de ellos -18%- aparecieron reacciones secundarias. En 4 casos -8%- hubo manifestaciones de mareos, somnolencia, sensación de frío, según describieron los pacientes, manifestaciones que consideramos neurológicas. En 4 pacientes -8%- aparecieron náuseas, vómitos- manifestaciones que consideramos gastrointestinales, sólo en 1 caso -2%- apareció edema palpebral, que consideramos como manifestación alérgica.

No hubo diferencias significativas estadísticamente entre los valores de laboratorio previos y posteriores al tratamiento -comparación de los promedios de dos muestras no independientes- por lo menos detectables por los exámenes de laboratorio practicados en este estudio, a saber: Hemoglobina, Hematocrito, Contaje y fórmula blanca, velocidad de sedimentación globular, urea, creatinina, kunkel, tymol, bilirrubina, fosfatasas alcalinas y tiempo de actividad protrombinica.

**CUADRO 3**  
**PACIENTES TRATADOS CON MINOCICLINA**  
**SEGUN NATURALEZA DE LA REACCION SECUNDARIA**

Reacción Secundaria	Nº	%
Neurológicas	4	8.0
Gastrointestinal	4	8.0
Alérgica	1	2.0
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>	<b>18.0%</b>

Las causas de suspensión del tratamiento aparecen en el cuadro N° 4. En el 96% de los casos se finalizó el tratamiento previsto. En un caso hubo reacción severa -vómitos- que obligó a suspenderlo. En un caso se redujo la dosis a la mitad a los dos días de iniciado el tratamiento. No se evidenciaron reacciones tóxicas por los exámenes de laboratorio.

### **DISCUSION:**

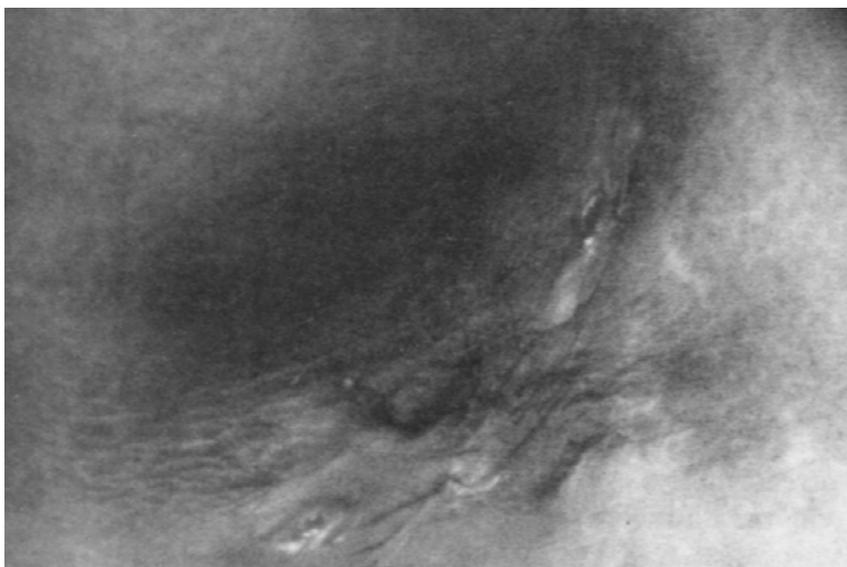
En cuanto a la eficacia clínica de la minociclina, en los pacientes con acné en todos los grados de severidad clínica, encontramos que la droga fue de

gran utilidad, mostrando eficacia en el 89% de los casos. En cuanto al resto de pacientes afectados por procesos piógenos de etiología bacteriana comprobada, la Minociclina fue eficaz en el 89% de los casos.

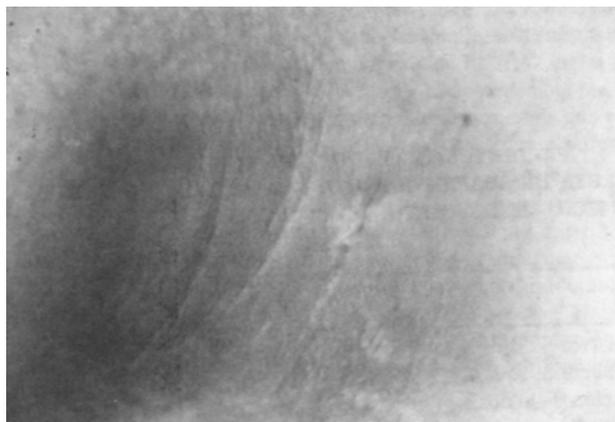
**CUADRO 4**  
**PACIENTES TRATADOS CON MINOCICLINA**  
**Y CAUSA DE SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO ORIGINAL.**  
**SERVICIO DE DERMATOLOGIA. HOSPITAL VARGAS, 1972.**

Causa	N°	%
Fin del Tto.	48	96.0
Reac. Secund. Severa	1	2.0
Reducción de la dosis a la mitad.	1	2.0
Reac. tóxico	0	0.0
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>100.0</b>

**HIDROSADENITIS AXILAR**



**FOTO N° 1: Antes del tratamiento**



**FOTONº 2: 15 días después del tratamiento**

La evaluación de los efectos secundarios nos indica que sólo el 18.0% de los pacientes tratados con minociclina presentaron reacciones secundarias leves y el tratamiento tuvo que suspenderse tan sólo en uno de los casos. Las manifestaciones neurológicas fueron las más frecuentemente observadas, tal como lo han descrito otros investigadores (4) (10).

Con menos frecuencia se observaron manifestaciones gastrointestinales como náuseas y vómitos. No se observaron variaciones estadísticamente significativas en los valores de los resultados de laboratorio, por los que asumimos que no hubo manifestaciones tóxicas en hígado, riñón, sangre detectables por las pruebas de laboratorio practicadas en este estudio.

Algunos estudios realizados con el fin de investigar alteraciones en las pruebas de laboratorio (11) y especialmente el efecto amenizante de la minociclina, indican la posibilidad de un efecto hemolítico al ser administrado por vía intravenosa a altas dosis -40 mg/kg/día- en perros. En nuestro estudio, usando dosis entre 3 y 6 mg/kg/día, no hubo evidencia de efecto hemolítico.

En otros estudios (12) (13) no se ha informado de cambios significativos en los valores de laboratorio.

#### **RESUMEN:**

Se sometieron a tratamiento con minociclina, una nueva tetraciclina, 32 pacientes con acné y 18 pacientes con diferentes infecciones piógenas de la

piel producidas por bacterias sensibles in vitro a la minociclina, obteniéndose respuesta clínica excelente o buena en la gran mayoría de los casos. Se presentarán manifestaciones secundarias leves en algunos casos, destacándose las neurológicas y gastrointestinales. No se produjeron alteraciones en los valores de los resultados de laboratorio al comparar los estudios previos y posteriores al tratamiento.

### **SUMMARY:**

Treatment has been given with minocycline, a new tetracycline, to 32 patients with different pyogenic infections of the skin caused by bacterias sensitive in vitro to minocycline.

Excellent and good results were obtained in the majority of cases. Slight secondary reactions (neurological and gastrointestinal) were observed in a few cases. The laboratory examinations remained unchanged with the treatment.

### **RESUME**

On a employé la minocycline, une nouvelle tetracycline, dans le traitement de 32 patients d'acné vulgaire et 18 autres atteints d'infections différentes pyogènes causées par des bactéries sensibles a la minocycline in vitro.

Des résultats cliniques excellents et bons étaient obtenus dans la majorité des cas. On a observé aussi quelques cas de réactions secondaires fútiles (neurologiques et gastrointestinaux) ...

Enfin, les examens de laboratoire n'étaient pas affectés par le traitement.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Martell, M.J., and Boothe, J.M.: The 6 deoxytetracyclinas. VII. Alkylated aminotetracyclines. Possesing unique antibacterial activity. J. Med. Chem. 10: 44, 1967.
2. Redin, G.S.: Antibacterial activity in mice of Minocycline, 2 new tetracycline. Antimicrobial Agents and Chemo. 1966. Amer. Soc. Micro. Ann. Arbor, p. 371, 1967.
3. Renzini, G., Berilacqua, R.L., and Boerni.: "Attività antibatterica in vitro e in vivo di una nuova tetraciclina". (In vitro and in vivo antibacterial action of a new tetracycline). Antibiotics (Rome) 5: 241-261. December, 1967.
4. Wuani, H., Oletta, J. Carmona, O., León, M.: Estudio in vitro y clínico de la Minociclina. Acta Médica Venezolana. En prensa, 1973.
5. Cappel, R. y Klastersky, J.: Bacteriologic and clinical evaluation of minocycline, a new tetracycline. Current therapeutic Research. 13:4. Abril, 1971.
6. Fedorko, J., Katz, S y Allnoch, H.: In vitro activity of Minocycline, a new tetracycline. Am. J. of Med. Sciences. 255:252-258, 1968.
7. Steigbigel, N.H., Reed, C.W., and Finland.: Susceptibility of Common pathogenic bacteria to seven tetracycline antibiotics in vitro. Am. J. of Med. Sciences 255:179-195, 1968.
8. Steigbigel, N.H., Reed, C.W., and Finland, M.: Absorption and excretion of give tetracycline analogues in normal young men.' Am. J. of the Med. Sciences 255:296-312, May. 1968.

9. Bauer, A.W., Kirby, W.W.M., Sherris, J.C., and Turck, M.: Antibiotic susceptibility testing by standardized single disc method, *Amer. J. Clin. Path.* 45:493-496, 1966.
10. Cicero, R., Rocha, G.L.: Minocin-Mynocycline. Clinical Research report. Cyanamid International, March., 1969.
11. Noble, J.F., Kanegis, L.A., Hellesy, D.W., Short Term Toxicity and observations on certain aspects of the Pharmacology of a unique tetracycline-minocycline. *Toxicology and applied pharm.* 11 (1): 128-149, 1967.
12. Frisk, A.R., Tunevall, G.: Clinical evaluation of Mynocycline antimicrobial agents and chemotherapy. 335-339, 1968.
13. Isawa, T., and Kido, T.: Clinical and Experimental studies on Minocycline *Jap. J. Antibiotics.* 22 (6): 511-521, 1969.