

ENSAYO CON  
7 DIMETILAMINO 6 DEOXI 6 DIMETIL TETRACICLINA  
(MINOCYN)  
EN EL TRATAMIENTO DE ALGUNAS ENFERMEDADES  
DE LA PIEL

Dr. JACOBO OBADIA SERFATY \*  
Dr. J. A. LOPEZ HENRIQUEZ \*\*  
Dra. MARBELLA ROMERO \*\*\*  
Dr. WILLIAM ABRAMOVITS \*\*\*\*

## INTRODUCCION

Ha sido nuestro interés a través de los largos años de especialidad, mantener el caudal de medicamentos a usar, de carácter general o local, lo más completo y al día posible.

Es así, que cuando la casa Lederle nos ofreció el Minocyn para una experiencia, nos sentimos muy interesados en realizarla.

Antes de llevar a cabo nuestra experiencia nos dimos a la tarea de revisar concienzudamente los datos que con respecto a la nueva droga nos fueron suministrados.

A continuación presentamos un resumen muy sucinto de los conocimientos adquiridos, los cuales nos sirvieron de guía para nuestra experiencia.

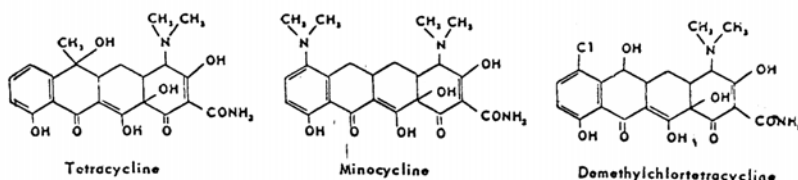
---

- \* Profesor Titular de la Cátedra de Dermatología. U.C.V. Director del Grupo Médico de Dermatología y Cirugía Plástica "Obadía Serfaty".
- \*\* Asociado al Grupo Médico de Dermatología y Cirugía Plástica "Obadía Serfaty". Adjunto (I) al Consultorio del Dr. Obadía Serfaty.
- \*\*\* Asociado al Grupo Médico de Dermatología y Cirugía Plástica "Obadía Serfaty". Adjunto (II) al Consultorio del Dr. Obadía Serfaty.
- \*\*\*\* Afiliado al Grupo Médico de Dermatología y Cirugía Plástica "Obadía Serfaty". Adjunto (III) al Consultorio del Dr. Obadía Serfaty.

## QUIMICA:

Es un derivado semi-sintético de la tetraciclina, su nombre químico es "7 dímethylamino 6 deoxi 6 dimetil tetraciclina".

Obsérvense en las siguientes fórmulas las diferencias químicas entre tetraciclina, dimetilclortetraciclina y 7 dimetilamino 6 deoxi 6 dimetil tetraciclina (Minocyn).



En forma de base es un polvo amarillento, cristalino, sensible a la luz y a la oxidación de su superficie. Se ha preparado en forma de base, de disulfato salino y de monoclóhidrato.

## ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA:

## In Vitro:

El espectro antimicrobiano es más amplio que el de las tetraciclinas, y es más activo que éstas contra estafilococos tetraciclinoresistentes.

La resistencia a Minocyn se desarrolla lenta y gradualmente y siempre es menor que la ofrecida ante otras tetraciclinas.

## In Vivo:

Se corroboran los resultados obtenidos in vitro.

El Minocyn administrado tanto por vía oral como intravenosa resulta ser un antibiótico más potente contra cepas resistentes, la dosis terapéutica del Minocyn es de 8 a 31 veces menor que la de tetraciclina, así como su concentración terapéutica para estafilococos, estreptococos, pneumococos, E. Coli, Pasteurella y Klebsiella.

## ESTUDIOS FARMACOLOGICOS EN ANIMALES:

### *Absorción y Excreción:*

La administración oral de Minocyn produce concentraciones plasmáticas cuatro veces mayores que las obtenidas con la misma dosis de tetraciclina o dimetilclortetraciclina.

Por orina la proporción de Minocyn recuperada es menor que para otras tetraciclinas.

La droga es la única tetraciclina que llega al cerebro, tiroides y tejido adiposo.

### *Margen de seguridad del Minocyn en animales:*

Por vía parenteral la dosis tóxica fue la misma que con otras tetraciclinas, pero la dosis oral fue de la mitad (debe notarse que los niveles hemáticos fueron cuatro veces mayores).

Dosis de 10 mg/Kg por vía IV, produjeron concentraciones pico de 14 mcg/ml, a la hora, sin evidenciarse signos de toxicidad. Dosis orales de 30 mg/Kg/día durante 30 días tampoco produjeron signos de toxicidad.

La administración IV de dosis variables entre 5 y 40 mg/kg/día en perros, demostró toxicidad similar a la obtenida con otras tetraciclinas. Los signos fueron: disminución del PBI, eritema generalizado, retención de bromosulfa aumentada, aumento de la TGO y TGP, excreción de K disminuida, calciuria aumentada.

Los estudios anatomopatológicos mostraron luego de dosis que variaron entre 10 y 40 mg/kg/día durante 27 a 39 días, que las dosis más altas produjeron: obstrucción biliar sin alteración morfológica hepática, depósito amarillento sin significación fisiológica en huesos; pigmentación parda, ocasionalmente asociada a hiperplasia tiroidea, en el coloide glandular.

La dosis oral diaria de 100 mg/kg/día, a 6 perros produjo: eritema facial, anorexia, pérdida de peso, disminución de la ingesta y excreción de agua, aumento del nitrógeno ureico plasmático, de las TGO y TGP, calciuria y fosfaturia, aumento del nitrógeno úrico en orina.

Uno de los perros murió, y los demás sobrevivieron al reducir la dosis de 20 a 60 mg/kg/día, excepto uno que falleció a los 195 días, por insuficiencia renal, uremia y litiasis.

*Conclusión:*

Niveles de 5,52 mcg/por/ml (obtenidos administrando 10 mg/kg día, durante 30 días) son atóxicos. Como los niveles efectivos son de 1,5 mg/ml, queda un margen de seguridad de más del 250%, lo cual es excelente.

*Estudios farmacológicos en el hombre:*

Administrando dosis orales o IV simples se comprobó que el Minocyn tiene una vida media más larga que la dimetilclortetraciclina, se recupera muy poco en orina, y que a dosis de 250 mg V.O. puede producir náuseas, ardor epigástrico, y sensación de sabor desagradable en la boca. Dosis de 1 gr diario por varios días produce efectos colaterales tales como mareos, náuseas, aumento de TGP y Fosfatasa alcalina.

Se concluyó que una dosis oral inicial de 200 mg seguida de 100 cada 12 horas, de niveles séricos dentro de límites terapéuticos, y que al cabo de 7 días los valores de laboratorio se mantienen normales.

El triple de la dosis durante 28 días, en sujetos sanos, produce mareos transitorios, náuseas, cefaleas y lengua negra durante los primeros días. La actividad antibiótica en sangre persiste 7 días después de suspendida la administración.

Dosis IV de 200 mg. BID no produce efectos colaterales.

La comida retarda la absorción y la leche la disminuye.

Entre el 25 y 21,50% del nivel sérico se encuentra en LCR.

**ESTUDIOS CLINICOS**

De los reportes analizados por nosotros antes del inicio del estudio hallamos las siguientes estadísticas:

En 302 cursos de terapia, donde se utilizó el Minocyn para el tratamiento de infecciones en diversas localizaciones se obtuvo un 75 a 80% de resultados favorables y un 10 a 15% más de resultados aceptables.

La dosis utilizadas en estos reportes fueron de 100 mg. 2 veces diarias (precedidos de 200 mg como dosis de carga sólo en afecciones distintas a las dermatológicas).

Los reportes de farmacología clínica indican que las dosis de 150 mg son bien toleradas, las dosis de 300 mg, producen náuseas.

En 230 pacientes que recibieron dosis terapéuticas de Minocyn los valores de química sanguínea, hematología y orina fueron normales,

excepto por 5 elevaciones del nitrógeno ureico sanguíneo, 5 elevaciones de la TGP, 2 eosinofalias, una disminución del conteo blanco y una elevación de las fosfatasa alcalinas. Reportes concernientes a hepatotoxicidad, manifestada química o patológicamente dieron resultados similares a los obtenidos utilizando otras tetraciclinas.

La investigación de fotosensibilidad, aunque aún no es concluyente, permite adelantar que este efecto se produce en una proporción menor que usando dimetilclortetraciclina.

### INDICACIONES

Se indica en afecciones producidas por gérmenes tetraciclino-sensibles; también ha mostrado ser activa contra algunos microorganismos resistentes a otras tetraciclinas.

### PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Observar constantemente a los pacientes y tomar las medidas necesarias en caso de sobreinfección por gérmenes resistentes al antibiótico.

Descontinuar el tratamiento si aparecen efectos colaterales tales como: glositis, estomatitis, proctitis, diarreas, vaginitis o dermatitis.

Usar dosis más bajas que las usuales en pacientes con insuficiencia renal.

Pueden ocurrir coloraciones pardo-amarillo-grisáceas en los dientes si se les da a niños en la etapa del desarrollo (último trimestre del embarazo e infancia temprana).

No debe darse Minocyn a embarazadas en tanto no se obtengan datos precisos de sus efectos; la droga está contraindicada en los raros casos de hipersensibilidad a las tetraciclinas.

No hay evidencia de sensibilidad cruzada con otras tetraciclinas.

### ADMINISTRACION Y DOSIS

El Minocyn se consigue en cápsulas de 100 mg (base libre) y en ampollas de 10 cc de 200 mg.

La dosis recomendada para adultos es de 200 mg inicialmente seguido de 100 mg cada 12 horas.

#### *Experiencia Clínica:*

Son bien sabidas las indicaciones de los antibióticos en el tratamiento de afecciones dermatológicas con signos de infección bacteriana

en especial aquellas donde se pueden indicar por un período relativamente largo, lo cual trae consigo la mayor precaución que se debe tener al escoger el susodicho antibiótico. Siguiendo siempre este mismo orden de ideas, hemos utilizado antibióticos en infinidad de pacientes afectos de las más diferentes entidades.

Es también conocida la resistencia observada en un buen número de gérmenes al uso de una serie de antibióticos; por esto tuvimos gran interés en probar y demostrar la efectividad del Minocyn, así como su actividad frente a gérmenes tetraciclinoresistentes.

Para el estudio del Minocyn hemos escogido distintas entidades dermatológicas. Para tal efecto fueron seleccionados 75 pacientes de los cuales 64 fueron seguidos con regularidad y algunos aún permanecen bajo nuestro control.

Un grupo de estos pacientes fueron casos con infecciones recientes en los cuales no se había ensayado antibioterapia. Otros fueron casos de evolución crónica, algunos de los cuales habían sido tratados con varios antibióticos, con períodos de mejoría variables. Por último un grupo, de los cuales se había observado poco o nula mejoría, interpretada ésta como una posible resistencia a la antibioterapia.

Los diagnósticos y el número de casos tratados obsérvense en el cuadro N° 1.

CUADRO N° 1  
CASUÍSTICA

<i>Nombre de la enfermedad:</i>	<i>N° de Casos</i>
Acné Pápulo-pustuloso	13
Acné Pústulo-quístico	10
Acné Pustuloso	5
Acné Quístico	5
Úlcera Varicosa Impetiginizada más Linfangitis	6
Dermatitis Venenata impetiginizada	2
Erisipela	4
Linfangitis por Tinea pedis	4
Dermatitis de contacto impetiginizada	3
Furunculosis	5
Hidrosadenitis	7
TOTAL	64

A todos los pacientes a tratar, les fueron practicados antes, durante y al final de nuestra experiencia, exámenes de Laboratorio: Hematología completa, Química Sanguínea, pruebas de funcionalismo hepático y renal, así como metabolismo basal, PBI y estudios bacteriológicos comprobatorios de los distintos agentes. Fueron practicados también antibiogramas seriados, comprobándose in vitro la actividad del Minocyn aun contra agentes tetraciclínorresistentes.

#### POSOLOGIA:

En la gran mayoría de los casos comenzamos con dosis de 200 mg en una sola toma, continuando luego con 100 mg cada 2 horas por períodos de tiempo variables.

Algunos casos recibieron dosis de 100 mg cada 12 horas, desde el comienzo; en otros casos muy severos, se administraron 200 mg cada 12 horas por pocos días.

Las dosis se indicaron lejos de las comidas prefiriéndose las 10 a.m., y las 10 p.m. para en esta forma lograr la mayor absorción y por ende la mayor efectividad.

Con respecto al tiempo de tratamiento, fue muy variable estando siempre acorde con el cuadro clínico y los controles bacteriológicos, obsérvense en el Cuadro N° 2 los esquemas de tratamiento generalmente usado.

#### CUADRO N° 2

##### *ESQUEMA DE TRATAMIENTO*

<i>Dosis inicial:</i> 200 mg diarios	por 8 y hasta 15 días
<i>Dosis de Mantenimiento:</i> 100 mg diarios	de 4 a 16 semanas

Controles periódicos cada 12 ó 15 días fueron llevados a cabo en cada paciente y el período de observación osciló entre 2 a 12 meses dependiendo de los casos.

---

Controles periódicos cada 12 a 15 días

---

---

Período de Observación de 2 a 12 meses

---

*NUMERO DE PACIENTES SEGUN EL SEXO*

---

MASCULINO 21 casos

---

FEMENINO 43 casos

---

---

Edades comprendidas entre 13 y 69 años

---

---

Edad promedio: 25 años

---

## RESULTADOS:

Podemos reportar, al analizar los resultados de nuestra experiencia, que en el 75% de los casos tratados, la respuesta a la droga fue excelente obteniéndose franca mejoría en algunos de los casos a las primeras 24 a 48 horas de tratamiento y la remisión del cuadro clínico y bacteriológico, de algunas entidades, a los 3 ó 4 días.

En ciertos casos la mejoría fue apreciada después del cuarto día de administración y la curación fue total en dos semanas de tratamiento.

En lo que respecta a los casos de acné tratados, podemos informar que esta droga ha mostrado ser excelente en la inmensa mayoría de los casos, especialmente si consideramos que las dosis suministradas fueron las más bajas en los esquemas de tratamiento. Aún más, en algunos casos probamos dosis mínimas (100 mg cada 24 ó 48 horas), observándose un buen grado de mejoría.



<i>RESULTADOS</i>			
<i>Entidad</i>	<i>Nº de casos</i>	<i>Resultados</i>	
		<i>Excelentes</i>	<i>Pobres</i>
Acné Pópulo-pustuloso	13	9	4
Acné Pústulo-quistico	10	8	2
Acné pustuloso	5	4	1
Acné quístico	5	4	1
Ulcera varicosa impetiginizada más linfangitis	6	3	3
Dermatitis venenata impetiginizada	2	1	1
Erisipela	4	2	2
Linfangitis por Tinca pedis	4	2	2
Hidrosadenitis	7	7	
Dermatitis de contacto impetiginizada	3	3	-
Furunculosis	5	5	-
TOTAL	64	48	16
		( 75,0%)	(25,0%)

#### MANIFESTACIONES DE INTOLERANCIA:

Es bien sabido que al administrar antibióticos por vía oral se reportan casos donde se demuestran ciertas manifestaciones de intolerancia; en nuestra experiencia podemos informar que un mínimo porcentaje (10%, aproximadamente) acusó síntomas de intolerancia de moderada intensidad, expresado como: cefalea, mareos, náuseas e intolerancia gástrica; los cuales en la inmensa mayoría desaparecieron espontáneamente; en algunos casos hubo necesidad de dar tratamiento sintomático. En un caso nos vimos precisados a suspender la droga por un corto período de tiempo.

#### RESUMEN Y CONCLUSIONES

Hemos ensayado un nuevo antibiótico, el Minocyn (7 dimetil amino 6 deoxi 6 dimetil tetraciclina) en distintas , frecuentes afecciones de la piel.

Hemos demostrado la efectividad in vitro, así como clínicamente de dicha droga. De 64 pacientes tratados con dosis terapéuticas adecuadas y controlados por un tiempo prudencial, en 48 de ellos (75%) los resultados fueron excelentes, en el resto los resultados fueron pobres.

Es de hacer notar que las dosis fueron significativamente menores si las comparamos con las utilizadas en otras tetraciclinas.

Las reacciones secundarias podemos considerarlas de menor cuantía en los pacientes escogidos y tratados por nosotros, algunas de estas reacciones pueden ser consideradas iguales a las que se observan con otras tetraciclinas.

Por los magníficos resultados obtenidos nos atrevemos a opinar que con el advenimiento de este nuevo antibiótico el armamentarium terapéutico médico se verá enriquecido.

Es nuestro deseo que este antibiótico sea probado por nuestros colegas, y en esta forma lograr mayores experiencias en beneficio de todos.

NOTA:

Damos las gracias a Cyanamid de Venezuela por habernos facilitado la droga y la información necesaria para la elaboración del presente trabajo.

## B I B L I O G R A F I A

1. BARBER, M. and GARROD, L. P. "Antibiotic and chemotherapy" E. & S. Livingstone Ltd., Edinburg and London (1963-) p. 133.
2. BENITZ, K. F.; ROBERTS, G. K. S. and YUSA A. Morphologic Effects of Minocycline in Laboratory Animals. Toxic. Appl. Pharmacol 11:150-170 1967.
3. BLACKWOOD, R. K.; RENNARD, H. H.; BEEREBAUM, I. J. and Stephens, C. R. Jr.; 6-Demethyl-6-halomethyl-5a, 6-anhydrotetracyclines. U. S. Patent, N° 3,264,348 issued August 2, 1966.
4. DEICHMAN, W. B.; BERNAL, E.; ANDERSON, W. A. D.; KEPLINGER, M.; LANDEEN, K.; MAC-DONALD, W.; MACMAHON, R. and STEBBINS, R. The Chronic Oral Toxicity of Oxytetracycline HCl and Tetracycline HCL in the Rat, Dog and Pig. Indust, Med. Sug 33:787 806 (1964).
5. GARROD, L. P. (London, UK.): Investigational Report.
6. HEWITT, W. L. (Los Angeles, Cal., USA): Investigational Report.
7. JACKSON, G. (Chicago, Ill, U.S.A.): Investigational Report. S.
8. KATZ, S. (Washington, D. D., U.S.A.): Investigational Report.

9. KELLY, R. G. and KANEGIS, L. A. Metabolism and Tissue Distribution of Radioisotopically Labeled Minocycline. *Toxic. Appl. Pharmacol.* 11:171-183 (1967).
10. KLIGMAN, A. M. (Philadelphia, Pa. U.S.A.): Investigational Report.
11. Lederle Laboratories (Pearl River, N. Y., U.S.A.) : Investigational Data on File.
12. LUCAS J. B. (Atlanta, Ga., U.S.A.): Investigational Report.
13. NOBLE; J. F. KANEGIS, L.A. and Hellesy, D.W. Short-Term-Toxicity and Observations on Certain Aspects of the Pharmacology of a Unique Tetracycline-Minocycline. *Toxic. Appl. Pharmacol.* 11:128-149 (1967).
14. REDIN, G. S. Antibacterial Activity in Mice of Minocycline, A New Tetracycline, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1966. pp. 371-376.
15. STEIGBIGEL, N. H.; REED, C. W. and Finlad, M.: Absorption and Excretion of Five Tetracyclines Analogues in Normal Young Men. Accepted for publication by *Amer. J. Med. Sci.*
16. SCHINDEL, L. E.: Clinical Side Effect of The Tetracyclines Antibiot. *Chemother.* 13: 300-316 (1965).
17. STOUGH, A. (Montgomery, Ala., U.S.A. ): Investigational Report.