Capítulo 4.3

Antibióticos que actúan sobre la síntesis proteica

Luciana Roperti Deguisa, Juan C. Fernández, Héctor A. Serra

Tetraciclinas

Las tetraciclinas son los antibióticos que poseen el espectro más amplio de todos. Son bacteriostáticas y debido a sus múltiples efectos adversos, la tolerabilidad no es su mejor rasgo. La resistencia a las mismas se incrementó con el paso del tiempo, en parte por abuso prescriptivo y en parte por el uso ganadero, por lo que actualmente su empleo es más limitado. Se describen tres compuestos naturales (1ra generación), dos obtenidos del *Streptomyces aureofaciens*, la clortetraciclina y la demeclotetraciclina, y uno aislado del S rimosus, la oxitetraciclina. De estos, se obtienen seis semisintéticos (2da generación), de la clortetraciclina derivan tetraciclina, limeciclina, rolitetrciclina y minociclina, mientras que de la oxitetraciclina se obtienen doxiciclina y metaciclina. Por último, de la minociclina se obtiene tigeciclina, una glicilciclina (3ra generación). Clortetraciclina, demeclotetraciclina, rolitetraciclina y metaciclina no se comercializan en Argentina. Estos antibacterianos están constituidos por un núcleo de cuatro anillos, el octahidronaftaceno, y varios sustituyentes. En el anillo A se destaca la 4-dimetilamina, que se epimeriza espontáneamente a lo largo de la vida útil de la tetraciclina y genera derivados tóxicos, las 4-epitetraciclinas. Estas drogas son ácidos débiles anfóteros que producen la quelación de metales di y trivalentes (Ca^{2+}, Mg^{2+}, Fe2+, Fe^{3+}, Al^{3+}) y presentan diferencias en la duración de su acción.

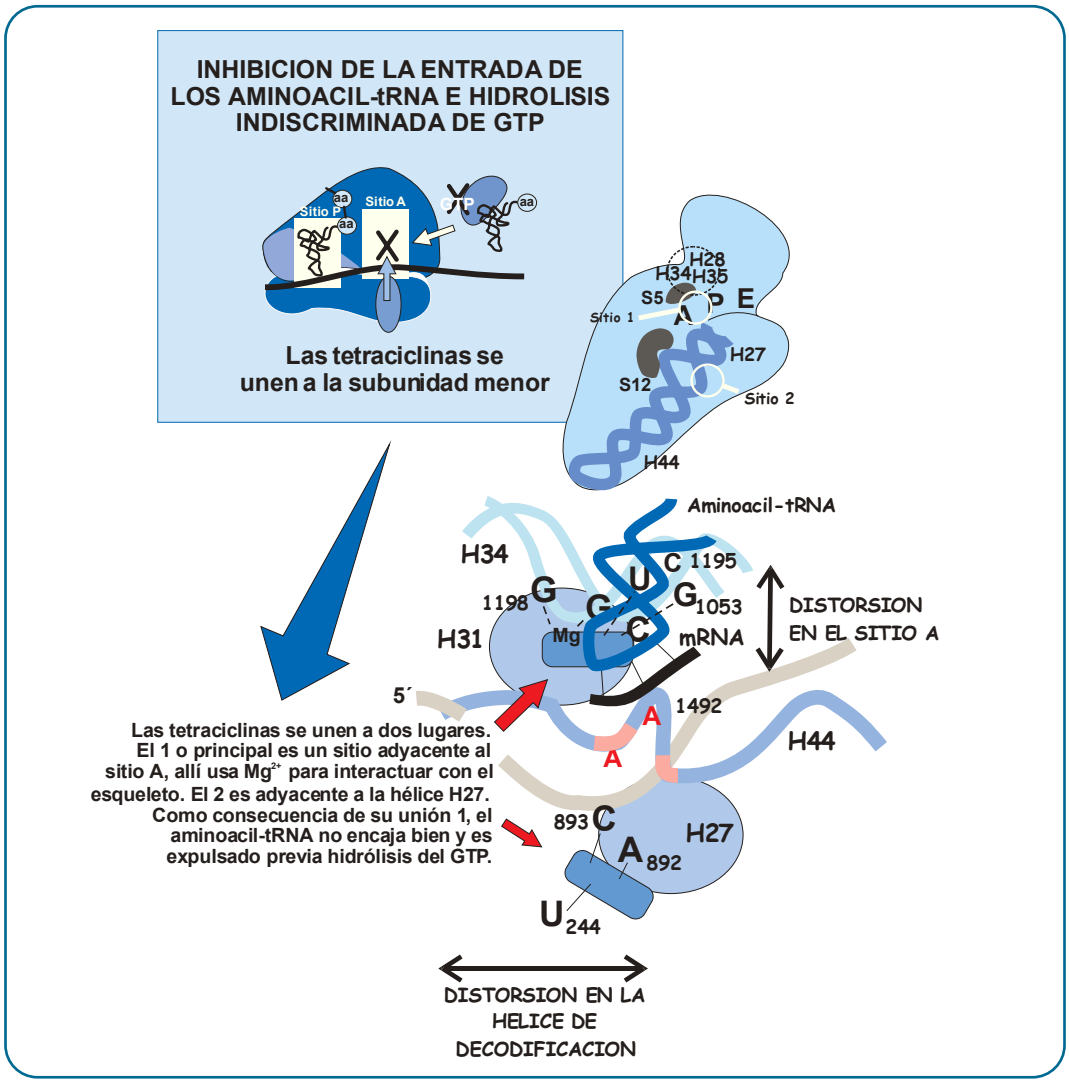
Farmacodinamia

Mecanismo de acción: Las tetraciclinas son inhibidoras de la síntesis proteica. In vitro, pueden ejercer este efecto tanto en bacterias, como en células eucariotes, por lo que son utilizadas como herramientas de estudio. *In vivo*, la toxicidad diferencial se debe a que las bacterias concentran estos fármacos mucho más que las células eucarióticas. Estos antibacterianos por sus características anfóteras atraviesan fácilmente todo tipo de membranas intercalándose también con el

tiempo entre sus lípidos. Aprovechando la ventaja de formar quelatos con iones di o trivalentes de interés (Ca^{2+}, Fe^{2+} y otros oligoelementos) pasan la membrana externa de los gérmenes Gram negativos por las porinas y se concentran en el espacio periplásmico. De ahí, como si fuesen sustancias desacoplantes utilizan el gradiente electroquímico protónico de la cadena respiratoria para entrar en las bacterias aerobias, y tal vez, semejando un compuesto endógeno (aminoácido aromático, riboflavina, pterinas) o directamente introduciéndose entre lípidos pasan a las bacterias anaerobias. A diferencia de lo que sucede con los aminoglucósidos, el ingreso de las tetraciclinas es muy rápido al principio y luego se enlentece pues sigue su gradiente. A medida que se incorporan a una bacteria susceptible, las tetraciclinas se acumulan por atrapamiento iónico y acceden a los ribosomas. La unión tetraciclina-ribosoma se realiza de modo reversible sobre dos lugares del rRNA 16S, el 1 o principal, en la cabeza de la subunidad menor cerca del sitio A y el 2 o secundario, en el cuerpo entre las hélices H44 y H27 (figura 9). La interacción se realiza entre los grupos conservados en todas las tetraciclinas, y el esqueleto azúcar fosfodiéster del RNA. La fijación al lugar principal impide el anclaje correcto de los aminoacil-tRNA al sitio A, los cuales son colocados por el EF-Tu pero expulsados inmediatamente de la hidrólisis del GTP sin que tenga lugar la transpeptidación. Como consecuencia, se detiene la incorporación de aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento y se inicia un ciclo fútil de gasto energético por la hidrólisis continua y desmesurada de GTP. La fijación al sitio secundario induce un confórmero ribosomal ambiguo sin decodificación precisa, cuyo resultado, la lectura errónea, es sinérgico con el efecto sobre la entrada de aminoacil-tRNA. A pesar de que las tetraciclinas poseen capacidad quelante, el efecto bacteriostático no se relaciona con la alteración del metabolismo enzimático por secuestro de cofactores sino con la inhibición de la síntesis proteica. Concentraciones subinhibitorias (menores que la CIM) de tetraciclinas pueden reducir la capacidad de adhesión bacteriana (experimentos realizados con *E. coli*) a células epiteliales de mamíferos. Este efecto podría explicarse por la quelación del Ca^{2+} necesario para la interacción entre fimbrias y glicoproteínas.

Acción antibacteriana y espectro: Como se dijo, las tetraciclinas son los antibióticos de más amplio espectro, por ello poseen una elevada capacidad para alterar la flora normal del organismo y un alto riesgo de producir superinfección (ver efectos adversos). El espectro comprende: *Bacterias Gram positivas aerobias*: La gran mayoría son susceptibles, pero hay cepas resistentes entre estafilococos y estreptococos, aunque menos entre neumococos (incluso los resistentes a ß-lactámicos). La mayoría de los enterococos son resistentes excepto para tigeciclina. SAMR, puede ser susceptible o resistente por lo que debe realizarse un antibiograma. L *monocytogenes* y *Corynebacterium spp* suelen ser sensibles. *Bacterias Gram negativas aerobias* y *anaerobias facultativa*s: Algunas de las especies son susceptibles a las tetraciclinas, entre ellas *Citrobacter spp* e *E coli* (incluso las productoras de BLEE). Otras lo son hasta que ganan resistencia tras exposición persistente como Stenotrophomonas maltophilia, *M morganii*, *S marcecens*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Klebsiella spp*, *Acinetobacter spp*, *Enterobacter spp, Campylobacter spp*,

Figura 9. Sitio y mecanismo de acción de las tetraciclinas.



Providencia spp y *Proteus spp* (y justamente debido a su uso restringido, estos gérmenes resultan sensibles a tigeciclina). *H pylori*, continúa siendo sensible y las tetraciclinas pueden formar parte de los esquemas para su erradicación. Entre los gonococos la resistencia es variable aunque rápida si se usan tetraciclinas como único tratamiento, en cuanto al meningococo, este continúa siendo sensible. Vibrio cholerae y otros vibriones son generalmente muy sensibles, al igual que *H influenzae*, *H ducreyi, Brucella spp* y *Legionella spp*. *Pseudomonas spp* son naturalmente resistentes a cualquier tetraciclina. *In vitro*, *Mycobacterium spp* presenta cepas susceptibles pero este hecho no es

relevante. *Gérmenes anaerobios*: La mayoría son sensibles, incluyendo *Propionbacterium acnes*, pero no *C difficile* y *B fragilis* (que si lo son a tigeciclina). *Espiroquetas*, *leptospiras* y *Borrelia*: Son sensibles. *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* y *Rickettsias*: Estos gérmenes son muy sensibles. *Parásitos*: Las tetraciclinas ejercen efectos antipalúdicos (útil para la profilaxis de infecciones por *P falciparum* cuando otros tratamientos están contraindicados) y antiamebiásicos (este efecto carece de relevancia clínica).

Resistencia

El uso indiscriminado de estos fármacos durante las décadas del 50 y 60 del siglo pasado, determinó una pérdida notable de su eficacia terapéutica por aparición de resistencia (las primeras cepas de *Shigella* resistentes surgieron en 1953). Este problema está tan difundido que en la actualidad es muy difícil encontrar especies no resistentes. Está claro que, mientras se sigan usando tetraciclinas sin control, como, por ejemplo, en ganadería, el fenómeno no cambiará, sino que, por el contrario, se difundirá aún más. Al respecto, la tigeciclina, por ser más nueva y con uso restringido, exhibe mucha menos resistencia y no resulta cruzada con otras tetraciclinas. La resistencia a estas moléculas es de tipo lento, por exposición sucesiva y se asocia a genes denominados genéricamente tet seguidos de una letra de la A a Z, que están contenidos en plásmidos. En bacterias Gram negativas, los tet se organizan en operones bajo el control de tetR, el gen regulador del propio operón; las tetraciclinas son inductoras pues unen y retiran la proteína represora TetR permitiendo la expresión del operón. En bacterias Gram positivas, la expresión de los tet está bajo control de la atenuación de la traducción. Estos genes codifican tres tipos de proteínas que dan sendas resistencias:

~ Mecanismos de extrusión activa: los tet responsables de este tipo (tetA-J de Gram negativos; *tetK, L*, *Y*, *Z* de los Gram positivos y *tetP* de *C perfringens*) codifican proteínas MFS. La mejor caracterizada es TetA y su variante TetB que con 401 aminoácidos organizados en 12 segmentos transmembranares, expulsa tetraciclinas queladas con iones divalentes. El gen tetA se ubica en el transposón Tn10, aunque otros transposones (Tn1721, pAG1) contienen secuencias similares correspondientes a otros antiportes. La proteína P55 es un ortólogo MFS presente en micobacterias.

~ Protección ribosomal: los tet responsables (*tetM*, *O*, *Q*, S, *T* de Gram positivos y negativos, y *otrA* de micobacterias y actinomicetos) codifican proteínas con actividad GTPasa símil EF-Tu pero más cortas. Estas proteínas brindan resistencia pues reemplazan al EF-Tu acompañando al aminoacil-tRNA al sitio A del ribosoma. Una vez allí, las proteínas tet distorsionan levemente el sitio principal de unión de las tetraciclinas (ver la figura 9) lo que determina su expulsión tras la hidrólisis del GTP, restaurando inmediatamente la función ribosomal. Además, esta distorsión se mantiene impidiendo el acceso de nuevas moléculas de tetraciclina.

~ Modificación enzimática: el gen *tetX*, aislado de *B fragilis* (Tn4351), codifica una NADPH oxidorreductasa que al oxidar el anillo D inactiva estos compuestos. Esta forma exhibe un rasgo interesante, su transferencia es estimulada por las tetraciclinas.

Farmacocinética

Las tetraciclinas presentan diverso grado liposolubilidad, lo que condiciona su pasaje a través de las membranas biológicas. A pH fisiológico, la minociclina es la droga más liposoluble, seguida por la doxiciclina. La absorción de las distintas moléculas por vía oral se realiza fundamentalmente en el duodeno utilizando los SLCO21 (OATP); siendo la oxitetraciclina la que menos se absorbe. Como el porcentaje de droga no absorbida aumenta con la dosis, la absorción es saturable. Cualquier alimento reduce la biodisponibilidad oral de las tetraciclinas, esto es porque cationes di o trivalentes presentes en alimentos o medicamentos forman con ellas quelatos no absorbibles; por ello deben ser administradas lejos de las comidas (2 horas por lo menos). Las tetraciclinas no sufren primer paso hepático, por lo que la biodisponibilidad depende exclusivamente de la absorción. Estos fármacos pueden administrarse por vías tópica, IM e IV, pero como por estas dos últimas son muy irritantes (excepto tigeciclina que está formulada para la vía IV) no suelen emplearse. Desde la piel íntegra la absorción es muy escasa. Las tetraciclinas son drogas de distribución generalizada, se acumulan en la mayoría de los tejidos incluidos piel, tejido adiposo, articulaciones, hueso y dientes (un lugar predilecto son las células del sistema reticuloendotelial). Pasan la barrera hematoencefálica, aún con meninges sanas (pueden encontrarse a concentraciones 20-30% de las plasmáticas), y cruzan la placenta acumulándose en el tejido oseo fetal (ver embriotoxicidad). Se unen a la albúmina en grado variable y pueden desplazar la bilirrubina unida (esto reviste importancia en prematuros donde la administración de estos fármacos puede desencadenar kernicterus). Las únicas que sufren metabolismo hepático son minociclina, doxiciclina y tigeciclina que son conjugadas principalmente con ácido glucurónico, aunque también parte de la minociclina es hidroxilada y desmetilada (probablemente vía CYP3A4). Todas se eliminan por las distintas secreciones, incluida la leche materna (no deben administrarse durante la lactancia) y se concentran en la bilis por lo que cumplen un circuito entero-hepático. Las tetraciclinas exhiben dos patrones de excreción, uno mixto filtración renal-secreción biliar, típico de las tetraciclinas que no se metabolizan, y uno biliar preponderante, propio de las que si lo hacen (la secreción biliar corre a cargo el ABCG1). Por ello, en paciente con insuficiencia renal solo se emplearán doxiciclina y tigeciclina que no requieren ajuste posológico. La tabla 5 muestra algunos rasgos farmacocinéticos de estas drogas.

Efectos adversos

Las tetraciclinas presentan muchos efectos adversos y algunos son relativamente frecuentes, razón para no emplearlas si hay disponibles drogas más seguras. Superinfección: La frecuencia de disbacteriosis intestinal con flatulencia, distensión - dolor abdominal y diarrea en pacientes tratados con tetraciclinas es alta. Este hecho se explica porque la mayor parte de las bacterias intestinales son susceptibles a estas drogas que, además, o se absorben incompletamente o se eliminan en forma activa por bilis. Entre las bacterias que proliferan merecen destacarse: enterococos y estafilococos resistentes, C albicans y C difficile, responsable de la colitis pseudomembranosa. Se ha reportado menor

Tabla 5. Propiedades farmacocinéticas de las tetraciclinas sistémicas.

Droga	Vía de administración	Bd (%)	Tmax (h)	Vd (L/kg	Unión proteica (%)	t½ (h)	Droga activa en orina (%)	Eliminación biliar (%)	Remoción por hemodiálisis
Tetraciclina	Oral	70	2-4	1,5	50-65	8	50-60	40-50	escasa
Limeciclina	Oral	99	3	1,5	45	8-10	35	>50	escasa a nula
Doxiciclina	Oral	93	2-3	1,3	82-93	18	20	65-80	nula
Minociclina	Oral	99	2	1	75	13-17	5-12*	35-40	nula
Tigeciclina	IV	--	fi	7-9	70-90	38-46	20-30	60-80	nula

*Referencias: fi, fin de la infusión. * sufre mayor metabolismo que doxiciclina y tigeciclina, por ello aparece muy poca droga activa en orina*

incidencia o severidad de las superinfecciones intestinales con doxiciclina que con las otras tetraciclinas, lo que podría explicarse porque parte de la doxiciclina aparece en heces en forma de quelatos inactivos. Más frecuentes, pero de menor gravedad son las superinfecciones orales y vaginales por C albicans. Las superinfecciones sistémicas, en general micosis, se observan más frecuentemente en pacientes inmunocomprometidos.

Irritación local: Las tetraciclinas son altamente irritantes para el tubo digestivo, pudiendo producir desde anorexia, malestar gastrointestinal, náuseas y vómitos, y cuadros más severos como úlceras esofágicas (más frecuentes con doxiciclina). Las inyecciones IM son muy dolorosas y, por vía IV, pueden producir flebitis (incluso tigeciclina si no se infunde lentamente y usando una vía profunda).

Acciones sobre el hueso y dientes. Embriotoxicidad: Las tetraciclinas tienen alta afinidad por los tejidos calcificados, donde se concentran. Allí, su acumulación puede producir trastornos del desarrollo óseo en fetos y niños (aun cuando la máxima evidencia proviene de estudios en animales donde se observaron malformaciones óseas francas), hipoplasia y pigmentación del esmalte dental, y alteraciones ungueales (onicólisis y pigmentación). Por esto están contraindicadas en el embarazo (categoría D), durante la lactancia y en niños menores de 8 años. Esta contraindicación es absoluta, pues, casi siempre es posible encontrar un antibacteriano alternativo.

Hepatotoxicidad: Se han descripto lesiones hepáticas de diversa intensidad, desde ictericia leve hasta necrosis hepática con severo déficit funcional. La tetraciclina y la oxitetraciclina parecen ser las menos hepatotóxicas ya que no sufren metabolismo. Los desencadenantes podrían ser la toxicidad mitocondrial inducida por estos antibióticos (pues inhiben la síntesis proteica de las organelas) o en el caso de la minociclina, la génesis de algún metabolito hepatotóxico. Las embarazadas constituyen el grupo de mayor riesgo para esta reacción adversa, tal vez por el incremento de la capacidad metabólica del órgano durante el embarazo, motivo extra *para contraindicar su uso durante el mismo.*

Nefrotoxicidad por tetraciclinas envejecidas: Las tetraciclinas al envejecer se trans-

formanespontáneamente en 4-epitetraciclinas, sustancias nefrotóxicas que producen un cuadro muy similar al síndrome de Fanconi con acidosis tubular renal. Por ello, las tetraciclinas no deben utilizarse una vez alcanzada la fecha de vencimiento. Es importante tener presente que la fecha de vencimiento es válida mientras el medicamento se encuentra en su envase original no abierto; por lo tanto, es importante indicarle al paciente que una vez terminado su tratamiento tire el sobrante antibiótico y que jamás utilice una tetraciclina que tiene en su casa desde tiempo atrás, incluso las cremas, porque puede estar vencida.

Hipersensibilidad: Si bien no son comunes, pueden observarse rash, urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas.

Reacciones cutáneas: Puede observarse fotosensibilidad ante la exposición solar con eritema y lesiones ampollosas símil quemaduras; es más frecuente con doxiciclina y demeclociclina pues muestran mayor depósito dérmico que otras tetraciclinas. Se ha descripto una exacerbación del cuadro en pacientes que padecen lupus eritematoso sistémico y que recibieron limeciclina.

Hipertensión endocraneana benigna o pseudotumor cerebral: Se debería a la mayor producción de líquido cefalorraquídeo y se manifiesta por cefalea acompañada o no de estado nauseoso y cierta fotofobia. Se recomienda la suspensión del tratamiento ante la aparición de estos síntomas.

Trastornos vestibulares: Se han descripto con minociclina y son reversibles, consisten en mareos y nistagmo.

Alteraciones musculares: Pueden producir debilidad muscular y por ende, no se recomienda el uso en pacientes con miopatías o miastenia gravis.

Alteraciones hematológicas: Se observan asociados a tratamientos prolongados con tetraciclinas y consisten en leucocitosis, aparición de linfocitos y granulocitos atípicos, y púrpura trombocitopénica.

Uremia prerrenal (acciones antianabólicas): Como se dijo las tetraciclinas suelen comprometer la función mitocondrial pudiendo alterarse el ciclo de la urea y la fijación de nitrógeno; si adicionalmente la función renal de los individuos que reciben tetraciclinas está algo disminuida, puede desencadenarse un cuadro urémico por acumulación de compuestos nitrogenados y probablemente encefalopatía. La doxiciclina es la que menos puede provocarla.

Diabetes insípida nefrogénica: La demeclociclina produce una falta de respuesta del riñón a la hormona antidiurética, pudiendo observarse diabetes insípida nefrogénica. Debido a esta reacción adversa, la demeclociclina casi no se usa como droga antibacteriana, sino como uno de los tratamientos del síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética.

Interacciones medicamentosas

Farmacodinámicas: *A nivel de la acción antibiótica de las tetraciclinas*: Los antibióticos bactericidas ven reducida su acción al ser administrados junto a los bacteriostáticos, sin embargo, en la brucelosis la asociación con aminoglucósidos potencia el efecto antimicrobiano. Las tetraciclinas y el cloranfenicol presentan sinergismo de suma in vitro, aunque no existen evidencias que tenga utilidad clínica. Los glucocorticoides sistémicos, por sus efectos inmunosupresores potencian la aparición de superinfección.

A nivel de la flora intestinal: Las tetraciclinas pueden reducir la producción intestinal de vitamina K potenciando el efecto de los anticoagulantes orales (por ello los pacientes anticoagulados que reciban tetraciclinas deben ajustar su RIN) y pueden interferir con el circuito enterohepático de los esteroides sexuales disminuyendo la eficacia clínica de los anticonceptivos orales. En un 10% de los pacientes tratados con digoxina, una bacteria intestinal, el *Eubacterium lentum*, metaboliza la digoxina y disminuye su biodisponibilidad; E lentum es susceptible a tetraciclinas, si estos pacientes son tratados con estos antibióticos, aumenta la digoxinemia y el riesgo de toxicidad. *Fármacos cuya nefrotoxicidad aumenta por acción de las tetraciclinas*: Diuréticos, metoxifluorano. *Fármacos cuya efectividad se reduce por acción de las tetraciclinas*: Al quelar metales, las tetraciclinas reducen la efectividad de los suplementos orales de calcio, magnesio, hierro y vitamina D. *Fármacos que potencian la hipertensión endocraneana*: Vitamina A y derivados (retinoides), glucocorticoides.

Farmacocinéticas: *Fármacos cuya absorción se reduce en presencia de tetraciclinas:* Sales de calcio, magnesio y hierro. *Fármacos que reducen la absorción de las tetraciclinas:* Antiácidos, sucralfato, sales de calcio, magnesio y hierro, compuestos con zinc, subsalicilato de bismuto. *Fármacos que aumentan el metabolismo hepático de las tetraciclinas:* fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y extractos de hierba de San Juan.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las tetraciclinas, insuficiencia renal y/o hepática severa, embarazo, lactancia, niños menores de 8 años, tratamiento simultáneo con retinoides.

Indicaciones, dosis y vías de administración

Como en otros capítulos, la información aquí volcada no pretende reemplazar los criterios terapéuticos establecidos y se halla en continua revisión. Por vía oral, las tetraciclinas resultan de elección para el tratamiento de las infecciones por *Chlamydia* (**psitacosis**, **tracoma**, **neumonías**), *Rickettsias* (**fiebre Q, tifus exantemático**), *Mycoplasma* (**enfermedad de transmisión sexual no gonocócica, siempre se hará el tratamiento de la pareja**), *Borrelia* (**enfermedad de Lyme, fiebre recurrente**) y *P acnes* (**acné severo, rosácea**); se pueden emplear también para tratar el **cólera**, la **brucelosis** (siempre asociadas a rifampicina o estreptomicina), el **linfogranuloma venéreo**, el **granuloma inguinal** y la **listeriosis**, y pueden incluirse dentro de los **esquemas de erradicación de H pylori**. Por vía tópica se emplean en **procesos infecciosos de la piel del adulto**. Por vía IV la tigeciclina se indica para el tratamiento de las **infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos** (ICPTB) provocadas por *E coli, E faecalis* vancomicino sensible, SAMR, Streptococcus *spp* y *B fragilis*; además se utiliza dentro del esquema terapéutico para **infecciones intraabdominales complicadas (IIAC)** debidas a *Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae*, *E coli*, *Klebsiella spp*, *E faecalis vancomicino sensible*, *S aureus meticilino sensible, S anginosus, C perfringens, Peptostreptococcus micros* y algunos *Bacteroides*.

Como las tetraciclinas son bacteriostáticas, se ha puesto en duda la utilidad de la tigeciclina para el tratamiento de infecciones con bacteriemia concomitante, aun cuando la tasa de resultados favorables parece

similar a la obtenida con imipenem-cilastatina. Mas allá de esto, tigeciclina tiende a ser considerada hoy una alternativa para el tratamiento empírico de las ICPTB y las IIAC leves o moderadas y una opción para aquellos pacientes alérgicos a vancomicina en caso de infecciones por SAMR. Además, puede ser útil en infecciones polimicrobianas causadas por gérmenes de alta resistencia, como Acinetobacter baumanii o bacterias productoras de BLEE.

Los esquemas orientativos a emplear son:

Oxitetraciclina se expende en preparados tópicos (ungüento y spray asociada a hidrocortisona), aplicar sobre la zona 2 a 3 veces por día, no usar vendaje oclusivo. Tetraciclina se expende en preparados orales (comprimidos y cápsulas, sola o asociada a antiinflamatorios como naproxeno o papaína), administrar a razón de 250-500 mg cada 6 horas durante 7 a 10 días. Las asociaciones resultan de utilidad en odontología (procesos periodontales, profilaxis de extracciones dentarias), administrar según esquema anterior durante 3 a 5 días.

Limeciclina se expende en preparados orales (cápsulas), para el acné severo administrar 300 mg cada 24 horas durante 8 semanas; para otras infecciones 300 mg cada 12 horas durante 7 a 10 días.

Doxiciclina se expende en preparados orales (comprimidos y cápsulas), administrar como dosis de carga el primer día 100 mg cada 12 horas y continuar en días sucesivos con 100 mg cada 24 horas (en infecciones severas puede usarse 100 mg cada 12 horas) hasta completar 7 días.

Minociclina se expende en preparados orales (comprimidos), administrar de inicio como dosis de carga 200 mg y continuar a razón de 100 mg cada 12 horas hasta completar 7 a 10 días de tratamiento.

Tigeciclina se expende en ampollas de 50 mg (polvo liofilizado para reconstituir 5 mL); una vez reconstituidos, los 5 mL se diluyen en 100 mL de solución fisiológica y se infunden IV durante una hora usando una vena apropiada (lavar muy bien la vía antes y después de la infusión). Administrar una dosis de carga de 100 mg y continuar con 50 mg cada 12 horas durante un periodo de 5 a 14 días. En caso de insuficiencia hepática (Child-Pugh de grado C) las dosis de mantenimiento se reducen a la mitad.