

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	DOXICICLINA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta
<b>Fortaleza:</b>	100 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 tiras de AL/AL con 10 tabletas cada una.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	SGPHARMA PVT. LTD., MUMBAI, INDIA.
<b>Fabricante, país:</b>	SGPHARMA PVT. LTD., DAMAN, INDIA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-16-010-J01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	26 de enero de 2016
<b>Composición:</b>	
Cada tableta contiene:	
Doxiciclina (eq. a 104,05* mg de doxiciclina monohidratada)	100,0 mg
*Se adiciona un 15 % de exceso.	
Lactosa monohidratada	39,6 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad. No refrigerar.

### Indicaciones terapéuticas:

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos y mantener la eficacia de DOXICICLINA TABLETAS y otras drogas antibacterianas, DOXICICLINA TABLETAS se debe utilizar solamente para tratar o prevenir las infecciones que se ha comprobado o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando información del cultivo y la de susceptibilidad están disponibles, deben considerarse al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de estos datos, los patrones epidemiológicos y de susceptibilidad locales pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

La doxiciclina está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones:

Fiebre manchada de las montañas rocosas, fiebre tifoidea y del grupo tífus, fiebre Q, rickettsiasis pustulosa, y fiebres por garrapatas causadas por *Rickettsias*.

Infecciones del tracto respiratorio causadas por *Mycoplasmapneumoniae*.

Linfogranuloma venéreo causado por *Chlamydia trachomatis*.

Psitacosis (omitosis) causada por *Chlamydiapsittaci*.

Tracoma causado por *Chlamydia trachomatis*, aunque el agente infeccioso no siempre es eliminado a juzgar por inmunofluorescencia.

Conjuntivitis de inclusión causada por *Chlamydia trachomatis*.

Infecciones rectales, endocervicales o uretrales no complicadas en adultos causadas por *Chlamydia trachomatis*.

Uretritis no gonocócica causada por *Ureaplasma urealyticum*

Fiebre recurrente debido a *Borrelia recurrentis*.

Doxiciclina también está indicada para el tratamiento de infecciones causadas por los siguientes microorganismos gram-negativos:

Chancroide causado por *Haemophilus ducreyi*.

Peste debido a *Yersinia pestis* (anteriormente *Pasteurella pestis*).

Tularemia debido a *Francisella tularensis* (anteriormente *Pasteurella tularensis*).

Cólera causada por *Vibrio cholerae* (anteriormente *Vibriocomma*).

Infecciones por *Campylobacter fetus* causadas por *Campylobacter fetus* (anteriormente *Vibrio fetus*).

Brucelosis debido a las especies de *Brucella* (en conjunto con estreptomycin).

Bartonelosis debido a *Bartonella bacilliformis*.

Granuloma inguinal causado por *Calymmatobacterium granulomatis*.

Debido a que muchas cepas de los siguientes grupos de microorganismos han demostrado ser resistentes a la doxiciclina, se recomiendan cultivos y pruebas de susceptibilidad.

Doxiciclina está indicada para el tratamiento de las infecciones causadas por los siguientes microorganismos gram-negativos, cuando las pruebas bacteriológicas indican susceptibilidad apropiada a la droga:

*Escherichia coli*

*Enterobacter aerogenes* (anteriormente *Aerobacter aerogenes*)

*Shigella species*

*Acinetobacter species* (anteriormente *Mima species* y *Herellea species*)

Infecciones del tracto respiratorio causadas por *Haemophilus influenzae*.

Infecciones del tracto urinario y respiratorios as causadas por *Klebsiella species*.

Doxiciclina está indicada para el tratamiento de las infecciones causadas por los siguientes microorganismos gram positivo, cuando las pruebas bacteriológicas indican susceptibilidad apropiada a la droga:

Infecciones respiratorias superiores causadas por *Streptococcus pneumoniae* (anteriormente *Diplococcus pneumoniae*).

Infecciones de la piel y sus estructuras causadas por *Staphylococcus aureus*.

Ántrax por *Bacillus anthracis*, incluyendo ántrax por inhalación (post-exposición); para reducir la incidencia o la progresión de la enfermedad tras la exposición a *Bacillus anthracis* en aerosol.

Doxiciclina no es el fármaco de elección en el tratamiento de cualquier tipo de las infecciones estafilocócicas.

Cuando está contraindicada la penicilina, doxiciclina es un medicamento alternativo para el tratamiento de las siguientes infecciones:

Gonorrea no complicada causada por *Neisseria gonorrhoeae*.

Sífilis causada por *Treponema pallidum*.

Frambesia tropica causada por *Treponema pertenue*.

Listeriosis causada por *Listeria monocytogenes*.

Infección de Vincent causada por *Fusobacterium fusiforme*.

Actinomicosis causada por *Actinomyces israelii*.

Infecciones causadas por *Clostridium species*.

En la amebiasis intestinal aguda, doxiciclina puede ser un complemento útil para los amebicidas.

En el acné severo, doxiciclina puede ser una terapia adyuvante útil.

### **Contraindicaciones:**

Este fármaco está contraindicado en personas que han mostrado hipersensibilidad a cualquiera de las tetraciclinas.

DOXICICLINA TABLETAS contiene lactosa que está contraindicado en pacientes con galactosemia, el síndrome de mala absorción de glucosa-galactosa, o insuficiencia de lactasa.

### **Precauciones:**

La prescripción de DOXICICLINA TABLETAS en ausencia de una infección bacteriana comprobada o sospechada fuertemente o una indicación profiláctica es poco probable que proporcione beneficio para el paciente y aumenta el riesgo del desarrollo de bacterias resistentes a los fármacos.

Al igual que con otras preparaciones de antibióticos, el uso de este medicamento puede resultar en sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si ocurriera una sobreinfección, el antibiótico debe interrumpirse e iniciar una terapia adecuada.

Se han reportado fontanelas abultadas en los bebés y la hipertensión intracraneal benigna en adultos que reciben tetraciclinas. Al suspender el medicamento estas condiciones desaparecen.

La incisión y drenaje u otros procedimientos quirúrgicos deben realizarse en conjunto con la terapia con antibióticos cuando se indique.

DOXICICLINA TABLETAS debe utilizarse con precaución en pacientes diabéticos.

Ensayos de Laboratorio:

En las enfermedades venéreas cuando se sospecha de sífilis coexistente, se debe realizar antes de iniciar el tratamiento un examen de campo oscuro y la serología repetida mensualmente durante al menos cuatro meses.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

El uso de drogas tipo tetraciclinas durante el desarrollo dental (última mitad del embarazo, la infancia y la niñez a la edad de 8 años) puede causar decoloración permanente de los dientes (amarillo-gris-café).

Ha sido reportada *Pseudomembranous colitis* con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo doxiciclina, y puede variar en severidad de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea posterior a la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de clostridios. Los estudios indican que una toxina producida por *Clostridium difficile* es la causa principal de "colitis asociada a los antibióticos."

Una vez establecido el diagnóstico de *colitis pseudomembranosa*, deben iniciarse las medidas terapéuticas. Los casos leves de *colitis pseudomembranosa* responden generalmente a la interrupción de la droga por si sola. En los casos moderados a severos, se deben monitorear los fluidos y electrolitos, la suplementación de proteína, y el tratamiento con una droga antibacteriana clínicamente efectiva contra *Clostridium difficile colitis*.

Esta reacción adversa es más común durante el uso a largo plazo de los fármacos, pero se ha observado después de ciclos repetidos a corto plazo. También ha sido reportada la hipoplasia del esmalte. Por lo tanto, los fármacos tipo tetraciclinas, no se deben utilizar en este grupo etario, con excepción para el tratamiento del ántrax, incluyendo ántrax por inhalación (post-exposición), a menos que otras drogas probablemente no son efectivas o están contraindicadas.

Todas las tetraciclinas forman un complejo de calcio estable en cualquier tejido formador de hueso. Se ha observado una disminución en la tasa de crecimiento del peroné en los prematuros que reciben tetraciclina oral en dosis de 25 mg/kg cada seis horas. Esta reacción se demostró que era reversible al suspender el fármaco.

Los resultados de estudios en animales indican que las tetraciclinas atraviesan la placenta, se encuentra en los tejidos mortales, y pueden tener efectos tóxicos sobre el feto en desarrollo (a menudo relacionados con el retraso del desarrollo esquelético). Se ha observado evidencia de embriotoxicidad en los animales tratados en el inicio del embarazo. Si se utiliza cualquier tetraciclina durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando estos medicamentos, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

La acción antianabólica de las tetraciclinas puede causar un aumento en el BUN. Los estudios realizados hasta la fecha indican que esto no ocurre con el uso de doxiciclina en pacientes con función renal alterada.

Se ha observado fotosensibilidad manifestada por una reacción de quemadura solar exagerada en algunos individuos que toman tetraciclinas. Los pacientes aptos para ser expuestos a la luz solar directa o luz ultravioleta deben ser advertidos de que esta reacción puede ocurrir con las drogas tipo tetraciclinas, y el tratamiento debe interrumpirse en la primera evidencia de eritema cutáneo.

### **Efectos indeseables:**

Doxiciclina es generalmente bien tolerada.

Debido a la absorción prácticamente completa de doxiciclina, los efectos secundarios asociados a la parte inferior del intestino, particularmente diarrea, han sido infrecuentes. Las siguientes reacciones adversas se han observado en pacientes tratados con doxiciclina.

Reacciones más comunes

**Dermatológicas:** Reacciones cutáneas fotosensibles, erupción eritematosa, erupción maculopapular, erupción morbiliformes, erupción pustulosa, urticaria, foto-onicosis y decoloración de las uñas.

**Gastrointestinal:** Náuseas, anorexia, vómitos, disfagia, diarrea, esofagitis, úlcera esofágica, dolor abdominal, glositis, lengua negra vellosa.

**Reacciones de Hipersensibilidad:** Urticaria, exacerbación de lupus eritematoso sistémico.

**Hepáticas:** Hepatitis colestásica, degeneración del hígado graso.

Renal: Aumento de la urea en suero relacionado con la dosis

Musculoesqueléticas : Decoloración de dientes, hipoplasia del esmalte.

Otras: Han sido reportados fontanelas prominentes en niños pequeños después del tratamiento terapéutico completo. La señal desaparece rápidamente cuando se suspende el fármaco.

Se ha informado que cuando se administran tetraciclinas durante períodos prolongados se puede producir decoloración microscópica marrón-negro de las glándulas tiroideas. No se conoce la existencia de anomalías en los estudios de la función tiroidea.

Reacciones menos común

Gastrointestinal: Enterocolitis, lesiones inflamatorias (con sobrecrecimiento de monilia) en la región anogenital; dispepsia y *colitis pseudomembranosa*; Diarrea por *C. difficile*.

Hepática: Raramente se ha reportado anomalías en la función hepática (<1 en 1000), hepatotoxicidad.

Piel: Dermatitis exfoliativa; Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET).

Musculoesqueléticas: Artralgia; mialgia. .

Genitourinario: Insuficiencia renal aguda.

Reacciones de hipersensibilidad: Edema angioneurótico, anafilaxia, shock anafiláctico, reacción anafiláctica, púrpura anafilactoide, enfermedad del suero, pericarditis, hipotensión, disnea, edema periférico, taquicardia, eritema multiforme.

Hematológicas y Reticuloendotelial: Leucopenia, trombocitopenia púrpura, aumento en el tiempo de protrombina, anemia hemolítica, eosinofilia.

Sistema nervioso : Rubor, malestar general, dolor de cabeza, confusión, pérdida del gusto, estupor, hipoestesia, parestesia, somnolencia, hipertensión intracraneal benigna en adultos, aumento de la presión intracraneal en niños.

Ocular: Conjuntivitis, edema periorbital.

. Audición / vestibular: Tinnitus

Psiquiatría: Depresión, ansiedad, alucinaciones.

Respiratorio: Broncoespasmo.

### **Posología y método de administración:**

Administración:

Para uso oral

Dosis:

La dosis habitual y la frecuencia de administración de doxiciclina difiere de la de las otras tetraciclinas. Exceder la dosis recomendada puede resultar en un aumento de la incidencia de efectos secundarios.

Adultos:

La dosis habitual de doxiciclina oral es 200 mg en el primer día de tratamiento (administrada 100 mg cada 12 horas o 50 mg cada 6 horas), seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/día. La dosis de mantenimiento se puede administrar como una dosis única o como 50 mg cada 12 horas. En el tratamiento de las infecciones más severas (particularmente infecciones crónicas del tracto urinario), se recomienda 100 mg cada 12 horas.

Para pacientes pediátricos con más de ocho años de edad:

El régimen de dosificación recomendado para los pacientes pediátricos que pesan 45 kg o menos es de 4 mg/kg /día o dividido cada 12 horas el primer día. Seguido de 2 mg/kg/día dado como una sola dosis diaria o dividida en dos dosis en los días posteriores. Para infecciones más graves puede utilizarse hasta 4mg/kg de peso corporal. Para niños de más de 45 kg, se debe utilizar la dosis habitual para adultos.

Infecciones gonocócicas no complicadas en adultos (excepto infecciones anorrectales en los hombres):

100 mg, por vía oral, dos veces al día durante 7 días. Como dosis visita única alternativa, administrar 300 mg seguido en una hora por una segunda dosis de 300 mg.

Epididimo orquitis aguda causada por *N. gonorrhoeae*:

100 mg, por vía oral, dos veces al día durante al menos 10 días.

Sífilis primaria y secundaria:

300 mg al día en dosis divididas durante al menos 10 días.

Infección rectal, endocervical o uretral no complicada en adultos causadas por *Chlamydia trachomatis*:

100 mg, por vía oral, dos veces al día durante al menos 7 días.

Uretritis no gonocócica causada por *C. trachomatis* y *U. urealyticum*:

100 mg, por vía oral, dos veces al día durante al menos 7 días.

Epididimo orquitis aguda causada por *C. trachomatis*: 100 mg, por vía oral, dos veces al día durante al menos 10 días.

Antrax por inhalación (post-exposición):

Adultos: 100 mg de doxiciclina, por vía oral, dos veces al día por 60 días.

Niños: Con peso menor de 100 libras (45 kg): 1 mg/lb (2.2 mg/kg) de peso corporal, por vía oral, dos veces al día durante 60 días. Los niños que pesan 100 libras o más deben recibir la dosis de adultos.

Cuando se utiliza en las infecciones por estreptococos, el tratamiento debe continuarse durante 10 días.

Se recomienda la administración de cantidades adecuadas de líquidos junto con las de cápsulas y tabletas de los medicamentos tipo tetraciclinas para acompañar a los fármacos y reducir el riesgo de irritación esofágica y ulceración. Si se produce irritación gástrica, la doxiciclina puede ser administrada con alimentos. La ingestión de una comida rica en grasa se ha demostrado retrasar el tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas en un promedio de una hora y 20 minutos. Sin embargo, en el mismo estudio, el alimento aumentó la concentración máxima media en un 7,5% y el área bajo la curva en un 5,7 %.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

La absorción de las tetraciclinas se reduce por cationes divalentes y trivalentes tales como aluminio, bismuto, calcio, hierro, magnesio y cinc, y por tanto el uso de tetraciclinas con antiácidos, preparaciones de hierros, alimentos y preparaciones que contengan los mencionados cationes, pueden resultar en concentraciones séricas subterapéuticas del antibacteriano.

Bicarbonato de sodio, colestipol, colestiramina y caolín-pectina también reducen la absorción de las tetraciclinas.

Los efectos nefrotóxicos de las tetraciclinas pueden exacerbarse por diuréticos, metoxiflurano y otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos.

Los medicamentos potencialmente hepatotóxicos deben ser usados con cautela en pacientes que estén recibiendo tetraciclinas.

Ha sido reportado un incremento en la incidencia de hipertensión intracraneal benigna cuando retinoides y tetraciclinas han sido administradas al mismo tiempo.

Las tetraciclinas producen incremento en las concentraciones de litio, digoxina, halofantrina y teofilina (aunque estas interacciones no han sido bien aclaradas); en algunos pacientes también se ha registrado incremento de los efectos de anticoagulantes orales.

Ocasionalmente se ha reportado que las tetraciclinas incrementan los efectos tóxicos de alcaloides ergolina y metotrexato.

Las tetraciclinas pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de atovaquona. Las tetraciclinas pueden decrecer la efectividad de los anticonceptivos orales.

Por el antagonismo posible de la acción de las penicilinas por tetraciclinas predominantemente bacteriostáticas, ha sido recomendado que los dos tipos de medicamentos no deben ser usados juntos, especialmente cuando una acción bactericida rápida sea necesaria.

Doxiciclina posee más baja afinidad por el enlace con calcio, cuando se le compara con otras tetraciclinas. Por tanto, su absorción se ve menos afectada por la leche o el alimento, aunque sí puede verse afectada por antiácidos o preparaciones de hierro.

El metabolismo de la Doxiciclina puede ser acelerado por drogas que inducen enzimas hepáticas, tales como alcohol (uso crónico), rifampicina y antiepilépticos (incluyendo carbamazepina, fenobarbital, fenitoina y primidona. Se ha sugerido que la Doxiciclina puede incrementar las concentraciones de ciclosporina.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo: Categoría D

La doxiciclina está contraindicada en el embarazo. Parece que los riesgos asociados con el uso de tetraciclinas durante el embarazo son predominantemente debido a los efectos sobre los dientes y el desarrollo esquelético.

#### *Lactancia:*

Tetraciclinas se excretan en la leche y por lo tanto están contraindicados en las madres lactantes.

#### Uso Pediátrico:

En los lactantes y niños de hasta 8 años de edad, las tetraciclinas pueden causar decoloración permanente de los dientes y la hipoplasia del esmalte. No se recomienda el uso de doxiciclina en el sistema periodontal. En niños de 8 años de edad y más, la seguridad y la eficacia de doxiciclina en el sistema periodontal no han sido establecidas.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Sobredosis:**

Las tetraciclinas, incluyendo doxiciclina, en general, tienen una baja toxicidad. La toxicidad grave tras una sobredosis aguda es poco probable, con náuseas y vómitos, siendo estos los efectos más comunes después de la ingestión de cantidades terapéuticas y en sobredosis.

#### Tratamiento de la sobredosis:

El tratamiento puede incluir la suspensión inmediata de la medicación, la dilución con agua o leche y el cuidado de apoyo general. Los antiácidos pueden ser útiles en la gestión de la irritación gástrica. En la mayoría de los casos, no es necesaria la descontaminación

gastrointestinal. Los niveles plasmáticos no son clínicamente útiles y no se necesita de seguimiento de laboratorio específico a menos que se indique lo contrario.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Doxiciclina es ante todo un antibiótico bacteriostático.

El principal mecanismo de acción de doxiciclina es sobre la síntesis de proteínas. Doxiciclina pasa directamente a través de la bicapa de lípidos de la pared celular bacteriana y un sistema de transporte activo dependiente de la energía bombea el medicamento a través de la membrana citoplasmática interna. Una vez dentro de la célula doxiciclina inhibe la síntesis de proteínas mediante la unión a los ribosomas 30S y evita la adición de aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento. Doxiciclina afectará la síntesis de proteínas en células de mamíferos a concentraciones muy altas, pero estas células carecen del sistema de transporte activo que se encuentra en las bacterias.

Microbiología:

Las tetraciclinas son principalmente bacteriostáticas y se cree que ejercen su efecto antimicrobiano mediante la inhibición de la síntesis de proteínas. Las tetraciclinas, incluyendo doxiciclina, tienen un espectro similar de actividad antimicrobiana contra una amplia gama de microorganismos gram-positivos y gram-negativos. La resistencia cruzada de estos microorganismos a las tetraciclinas es común.

Doxiciclina ha demostrado ser activo contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto in vitro como en infecciones clínicas tal como se describe en la sección de Indicaciones.

Microorganismos Aeróbicos Gram-Positivos:

Debido a que muchas cepas de los siguientes grupos de microorganismos gram-positivos han demostrado ser resistentes a las tetraciclinas, se recomienda el cultivo de estas y las pruebas de sensibilidad.

*Bacillus anthracis*

*Listeria monocytogenes*

*Staphylococcus aureus\**

\*Doxiciclina no es el fármaco de elección en el tratamiento de cualquier tipo de infección estafilocócica.

Hasta el 44 por ciento de las cepas de *Streptococcus pyogenes* y el 74 por ciento del *Streptococcus faecalis* se han encontrado resistentes a los medicamentos de tetraciclina. Por lo tanto, tetraciclinas no deben ser utilizados para tratar infecciones estreptocócicas a menos que el microorganismo ha mostrado ser susceptible.

*Streptococcus pneumoniae*

Microorganismos Aeróbicos Gram-Negativos:

*Bartonella bacilliformis*

*Brucella species*

*Calymmatobacterium granulomatis*

*Campylobacter foetus*

*Francisella tularensis*

*Haemophilus ducreyi*

*Haemophilus influenzae*

*Neisseria gonorrhoeae*

*Vibrio cholerae*

*Yersinia pestis*

Debido a que muchas cepas de los siguientes grupos de microorganismos gram-negativas han demostrado ser resistentes a tetraciclinas, se recomienda el cultivo de estas y las pruebas de sensibilidad.

*Acinetobacter species*

*Enterobacter aerogenes*

*Escherichia coli*

*Klebsiella species*

*Shigella species*

Microorganismos Anaeróbicos:

*Autonomics israelii*

*Clostridium species*

*Fusobacterium fusiforme*

Otros Microorganismos:

*Borrelia recurrentis*

*Chlamydia psittaci*

*Chlamydia trachomatis*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Rickettsiae*

*Treponema pallidum*

*Treponema pertenue*

Ensayos de Susceptibilidad:

Técnicas de Dilución:

Los métodos cuantitativos se utilizan para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas antimicrobianas (CIMs). Estas concentraciones proporcionan estimaciones de la sensibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. Las CIMs se deben determinar utilizando un procedimiento estandarizado. Los procedimientos estandarizados se basan en un método de dilución (caldo o agar) o equivalente con concentraciones de inóculo estandarizados y concentraciones estandarizadas de tetraciclina polvo. Los valores de CIM deben ser interpretados de acuerdo con los siguientes criterios para indicar otros microorganismos aerobios aparte de *Haemophilus*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Streptococcus pneumoniae* :

Criterios interpretativos aplicables sólo a los ensayos realizados por el método de microdilución en caldo que utiliza *Haemophilus* como Medio de Ensayo (HTM).

Criterios interpretativos aplicables sólo a los ensayos realizados por el método de dilución en agar que utiliza base agar GC con suplemento de crecimiento definido al 1 %.

Criterios interpretativos aplicables sólo a los ensayos realizados por el método de microdilución en caldo que utiliza caldo Mueller-Hinton ajustado con cationes con 2 a 5 % de sangre de caballo lisada.

<b>CIM (mcg/ml)</b>	<b>Interpretación</b>
≤ 4	Susceptible (S)
8	Intermedio (I)
≥ 16	Resistente (R)

<b>Cuando se ensaya <i>Haemophilus spp.</i><sup>a</sup></b> <b>CIM (mcg/ml)</b>	<b>Interpretación</b>
≤ 2	Susceptible (S)
4	Intermedio (I)
≥ 8	Resistente (R)

<b>Cuando se ensaya <i>Neisseria gonorrhoeae</i><sup>b</sup></b> <b>CIM (mcg/ml)</b>	<b>Interpretación</b>
≤ 0.25	Susceptible (S)
0.5-1	Intermedio (I)
≥ 2	Resistente (R)
<b>Cuando se ensaya <i>Streptococcus pneumoniae</i><sup>c</sup></b> <b>CIM (mcg/ml)</b>	<b>Interpretación</b>
≤ 2	Susceptible (S)
4	Intermedio (I)
≥ 8	Resistente (R)

Un informe de "susceptible" indica que el patógeno probablemente sea inhibido si el compuesto antimicrobiano en la sangre alcanza las concentraciones generalmente alcanzables. Un informe de "Intermedio" indica que el resultado debe considerarse equívoco, y, si el microorganismo no es totalmente susceptible a medicamentos alternativos clínicamente factibles, el ensayo debe repetirse. Esta categoría implica posible aplicabilidad clínica en sitios del cuerpo donde el fármaco está fisiológicamente concentrado o en situaciones en las que se pueden utilizar altas dosis del mismo. Esta categoría también

proporciona una zona de amortiguamiento, lo que impide que pequeños factores técnicos no controlados causen mayores discrepancias en la interpretación. Un informe de "resistente" indica que el patógeno probablemente no sea inhibido si el compuesto antimicrobiano alcanza en la sangre las concentraciones generalmente alcanzables; otra terapia debe ser seleccionada.

Los procedimientos de ensayos estandarizados de susceptibilidad requieren el uso de microorganismos de control de laboratorio para monitorear los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. La tetraciclina polvo estandarizado debe proporcionar los siguientes valores de CIM :

- a. Rango aplicable sólo a los ensayos realizados por el método de microdilución en caldo utilizando *Haemophilus Medium Test* (HTM).
- b. Rango aplicable sólo a los ensayos realizados por el método de dilución en agar usando agar base GC con suplemento de crecimiento definido al 1 %.
- c. Rango aplicable sólo a los ensayos realizados por el método de microdilución en caldo utilizando caldo Mueller-Hinton ajustado con cationes con 2 a 5 % de sangre de caballo lisada.

Microorganismo		CIM (mcg/ml)
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	8-32
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	0.5-2
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>a</sup>	ATCC 49247	4-32
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>b</sup>	ATCC 49226	0.25-1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	8-32
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	0.12-1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>c</sup>	ATCC 49619	0.12-0.5

#### Técnicas de Difusión:

- a. Criterios interpretativos aplicables sólo a los ensayos realizados por el método de difusión en disco utilizando un disco tipo tetraciclina de 30 mcg y un Medio de Ensayo de *Haemophilus* (HTM).
 

a-Criterios interpretativos aplicables sólo a los ensayos realizados por el método de difusión en disco utilizando un disco tipo tetraciclina de 30 mcg y agar base GC con suplemento de crecimiento definido al 1 %.
- b. Criterios interpretativos aplicables sólo a los ensayos realizados por el método de difusión en disco utilizando un disco tipo tetraciclina de 30 mcg y agar Mueller-Hinton con sangre de oveja desfibrinada al 5 % e incubada en CO<sub>2</sub> al 5 %.

Diámetro de la Zona (mm)	Interpretación
--------------------------	----------------

<b>Tetraciclina</b>	<b>Doxiciclina</b>	
≥ 19	≥ 16	Susceptible (S)
15-18	13-15	Intermedio (I)
≤ 14	≤ 12	Resistente (R)

<b>Quando se ensaya <i>Haemophilus spp.</i><sup>a</sup></b>	<b>Interpretación</b>
<b>Diámetro de la Zona (mm)</b>	
<b>Tetraciclina</b>	
≥ 29	Susceptible (S)
26-28	Intermedio (I)
≤ 25	Resistente (R)

Los métodos cuantitativos que requieren la medición de los diámetros de zona también proporcionan estimaciones reproducibles de la susceptibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. Uno de tales procedimientos estandarizados requiere el uso de concentraciones de inóculo estandarizados. Este procedimiento utiliza discos de papel impregnados con 30 mcg de tetraciclina o 30 mcg de doxiciclina para ensayar la susceptibilidad de los microorganismos a doxiciclina.

Los informes de laboratorio que proporcionan los resultados de la prueba de susceptibilidad estándar de un solo disco con disco tipo tetraciclina 30 mcg o disco de doxiciclina 30 mcg deben interpretarse de acuerdo con los siguientes criterios para indicar otros microorganismos aerobios aparte de *Haemophilus*, *Neisseria gonorrhoeae*, y *Streptococcus pneumoniae* :

<b>Quando se ensaya <i>Neisseria gonorrhoeae</i><sup>b</sup></b>	<b>Interpretación</b>
<b>Diámetro de la Zona (mm)</b>	
<b>Tetraciclina</b>	
≥ 38	Susceptible (S)
31-37	Intermedio (I)
≤ 30	Resistente (R)

Diámetros de Zona ≤ 19 mm pueden indicar hipervínculo mediado por plásmidos de *Neisseria gonorrhoeae* (TRNG) aislados resistentes a tetraciclina. Estas cepas TRNG deben ser confirmadas por el ensayo de dilución (CIM ≥ 16 mcg / ml).

<b>Quando se ensaya <i>Streptococcus pneumoniae</i><sup>c</sup></b>	<b>Interpretación</b>
<b>Diámetro de la Zona (mm)</b>	
<b>Tetraciclina</b>	
≥ 23	Susceptible (S)
19-22	Intermedio (I)

≤ 18	Resistente (R)
------	----------------

La interpretación debe ser como se ha establecido anteriormente por los resultados que utilizan técnicas de dilución. La interpretación implica correlación del diámetro obtenido en el ensayo de disco con la CIM para tetraciclina o doxiciclina, respectivamente.

Al igual que con las técnicas de dilución estandarizadas, los métodos de difusión requieren el uso de microorganismos de control de laboratorio que se utilizan para monitorear los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. Para la técnica de difusión, el disco tipo tetraciclina 30 mcg o el disco de doxiciclina 30 mcg deben proporcionar los siguientes diámetros de zona en estas cepas de control de calidad para ensayos de laboratorio:

Rango aplicable sólo a los ensayos realizados por el método de difusión en disco utilizando un disco tipo tetraciclina 30 mcg y Medio de Ensayo Haemophilus (HTM).

Rango aplicable sólo a los ensayos realizados por el método de difusión en disco utilizando un disco tipo tetraciclina 30 mcg y agar base GC con suplemento de crecimiento definido al 1 %.

Rango aplicable sólo a los ensayos realizados por el método de difusión en disco utilizando un disco tipo tetraciclina 30 mcg y agar Mueller-Hinton con sangre de oveja desfibrinada al 5 % e incubada en CO<sub>2</sub> al 5 % .

Microorganismo		Diámetro de la Zona (mm)	
		Tetraciclina	Doxiciclina
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	18-25	18-24
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>a</sup>	ATCC 49247	14-22	--
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>b</sup>	ATCC 49226	30-42	--
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	24-30	23-29
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>c</sup>	ATCC 49619	27-31	--

#### Técnicas Anaeróbicas:

Para las bacterias anaeróbicas, la susceptibilidad a tetraciclina como CIMs se puede determinar por métodos de ensayo normalizados. Los valores de CIM obtenidos deben ser interpretados de acuerdo a los siguientes criterios

CIM (mcg/ml)	Interpretación
≤ 4	Susceptible (S)
8	Intermedio (I)
≥ 16	Resistente (R)

La interpretación es idéntica a la indicada anteriormente para los resultados de las técnicas de dilución utilizadas.

Al igual que con otras técnicas de susceptibilidad, se requiere el uso de microorganismos de control de laboratorio para monitorear los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio estandarizados. El polvo de tetraciclina estandarizado debe proporcionar los siguientes valores de CIM :

a. Rango aplicable sólo a los ensayos realizados por el método de dilución en agar de referencia.

Microorganismo		CIM (mcg/ml)
<i>Bacteroides fragilis</i> <sup>a</sup>	ATCC 25285	0.12-0.5
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <sup>a</sup>	ATCC 29741	8-32

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

La doxiciclina se absorbe fácilmente y casi completamente desde el tracto gastrointestinal y la absorción no se ve afectada significativamente por la presencia de leche o alimento en el estómago o el duodeno. Se han reportado valores medio de 2,6 microgramos/ ml de las concentraciones plasmáticas máximas 2 horas después de una dosis oral de 200 mg, cayendo a 1,45 microgramos / ml a las 24 horas. Después de la infusión intravenosa de la misma dosis las concentraciones plasmáticas máximas son ligeramente algo mayor, pero se vuelven muy similares a las que se alcanzan después de la dosificación oral en equilibrio dentro de los tejidos. Se conoce que alrededor del 80 al 95% de la doxiciclina en la circulación se une a las proteínas plasmáticas. Su vida media biológica varía de aproximadamente 12 a 24 horas. Doxiciclina es más soluble en lípidos que la tetraciclina. Se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos corporales

En pacientes con función renal normal aproximadamente el 40 % de la dosis se excreta lentamente en la orina, aunque la excreción aumenta por esta vía si la orina es alcalina. Sin embargo, la mayor parte de una dosis de doxiciclina se excreta en las heces después de la quelación en los intestinos. Aunque se ha informado la que doxiciclina experimenta inactivación parcial en el hígado, algunas fuentes consideran esto dudoso; sin embargo, se han reportado alteraciones en la cinética de doxiciclina, en pacientes que reciben fármacos que inducen el metabolismo hepático.

Se afirma que doxiciclina no se acumula significativamente en pacientes con insuficiencia renal, aunque la excreción en la orina se reduce; cantidades crecientes de doxiciclina se excretan en las heces de estos pacientes. Sin embargo, existen informes de cierta acumulación en la insuficiencia renal. La eliminación de doxiciclina por hemodiálisis es insignificante.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 26 de enero de 2016.