



USO DE TETRACICLINAS EN EDAD PEDIÁTRICA

Alberto Muñoz Ramos, Cristina Rodríguez Arranz. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Mayo de 2024. Uso de tetraciclinas en edad pediátrica. Disponible en: [\[https://aepap.org/grupos/grupodePatologiainfecciosa/contenido/documentos-del-gpi\]](https://aepap.org/grupos/grupodePatologiainfecciosa/contenido/documentos-del-gpi).

ÍNDICE:

- 1.- Introducción.
- 2.- Clasificación.
- 3.- Mecanismo de acción y espectro antibiótico.
- 4.- Farmacocinética y farmacodinámica
- 5.- Efectos adversos e interacciones medicamentosas
- 6.- Mecanismos de resistencia bacteriana.
- 7.- Tetraciclinas más usadas en la edad pediátrica. Indicaciones.
- 8.- Conclusiones

1.- Introducción

Las tetraciclinas (TTC) son una familia de antibióticos muy poco utilizados en población pediátrica. Su uso limitado y controvertido en la infancia por sus efectos secundarios y una falta de conocimiento sobre ellos por parte de los profesionales pediátricos, ha condicionado un descenso de su consumo.

No obstante, constituyen el tratamiento de elección en algunas enfermedades infecciosas¹. Por este motivo se realiza este documento para dar a conocer cuáles son las indicaciones de las tetraciclinas en pediatría.

2.- Clasificación.

Las tetraciclinas constituyen una familia de productos naturales y semisintéticos derivados de diferentes especies de *Streptomyces* spp.

Desde la aprobación de la clortetraciclina por parte de la Agencia Americana del Medicamento (FDA) en 1948, distintos tipos de tetraciclina han ido surgiendo. Las tetraciclinas de primera generación (tetraciclina y oxitetraciclina) dieron paso en la década de los 60 a las de segunda generación (doxiciclina y minociclina) que son las más empleadas en la actualidad². En las

últimas décadas se han sintetizado una serie de análogos de las tetraciclinas (glicilciclinas), con la tigeciclina como su principal representante³.

De este modo, de acuerdo con el orden de descubrimiento, las propiedades farmacocinéticas y el espectro de actividad antimicrobiana, las tetraciclinas pueden dividirse en 3 grupos o generaciones^{4,5} (tabla 1):

- Tetraciclinas de primera generación (productos naturales de las tetraciclinas): tetraciclina, **clortetraciclina**, **oxitetraciclina**, demeclociclina, limeciclina y rolitetraciclina. Todas se pueden administrar vía oral salvo la rolitetraciclina.
- Tetraciclinas de segunda generación (compuestos semisintéticos de tetraciclinas): **doxiciclina** y **minociclina**. Las mayores ventajas con respecto a las de primera generación son una mayor absorción, al ser más liposolubles, y una mayor vida media. Se pueden administrar por vía oral y también por vía intravenosa.
- Tetraciclinas de tercera generación (glicilciclinas): **tigeciclina**, sareciclina, evaraciclina, omadaciclina. La principal ventaja es que aportan una mayor cobertura antibacteriana, pudiendo ser útil en el manejo de infecciones por bacterias multirresistentes. Tigeciclina sólo puede administrarse vía iv en infusión. Gran parte ellas se encuentran en fase de estudio y no se disponen de datos sobre su uso en población pediátrica.

Tabla 1.

Principales componentes del grupo de las tetraciclinas

Generación	Nombre genérico	
Primera (1948–1963)	Clortetraciclina	Producidas por 2 diferentes especies de <i>Streptomyces</i> descubiertas a finales de la década de 1940
	Oxitetraciclina	Obtenidas a partir de <i>Streptomyces</i> en la década de 1950
	Tetraciclina	Derivados semisintéticos caracterizados por su hidrosolubilidad
	Demeclociclina	
	Rolitetraciclina	
	Limeciclina	
	Metaciclina	
Segunda (1965–1972)	Doxiciclina	Derivados semisintéticos de las primeras
	Minociclina	
Tercera (1993–)	Glicilciclinas (tigeciclina)	Derivado semisintético de minociclina
	Aminometilciclinas (PTK 7906)	En desarrollo experimental

PTK 7906: 7-dimetilamino, 9-aminometilciclina.

*Tomada de: Vicente D, Pérez-Trallero E. Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol⁵

3.- Mecanismo de acción y espectro antibiótico.

Las tetraciclinas constituyen un grupo de antibióticos de carácter bacteriostático que actúan inhibiendo la síntesis proteica de las bacterias. Se fijan con gran afinidad a la subunidad 30S del



ribosoma bacteriano, de manera que impiden la unión del sitio aminoacil del ácido ribonucleico de transferencia a la subunidad 30S ribosomal, paralizando la incorporación de aminoácidos durante la síntesis proteica. Atraviesan la membrana externa de las bacterias a través de porinas mediante difusión pasiva y llegan al citoplasma gracias a un mecanismo dependiente de energía^{3,6}.

Poseen un espectro de actividad amplio, aunque el porcentaje de cepas resistentes en cada especie o género bacteriano es muy variable, que engloba^{5,6}:

- Gram positivos: *Staphylococcus aureus* (incluido *meticilín-resistente*), *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Corynebacterium spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium spp.* (la mayoría) y *Bacillus anthracis*. Las resistencias de *S. pneumoniae*, han disminuido significativamente en los últimos años⁵.
- Gram negativos: *Escherichia coli*, *Vibrio spp.*, *Brucella spp.*, *Yersinia spp.*, *Legionella pneumophila*, *Plesiomonas shigelloides*, *Aeromonas spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori*
- Anaerobios como *Bacterioides* del grupo *fragilis*
- Actividad ante patógenos como *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Borrelia*.
- Protozoos: *Plasmodium falciparum*, *Entamoeba histolytica* y *Balantidium coli*

La **tigeciclina** muestra un espectro de actividad antimicrobiana mucho más amplio que las tetraciclinas clásicas. Su espectro abarca a los microorganismos frente a los que son activas las tetraciclinas clásicas y la gran mayoría de los que han desarrollado resistencia a estos agentes, incluyendo cocos grampositivos y enterobacterias multirresistentes⁷.

Además, las tetraciclinas poseen efectos antiinflamatorios y antiapoptóticos y afectan a múltiples procesos como la angiogénesis, la proteólisis y el metabolismo óseo. Se han utilizado con diferentes resultados en afecciones en las que no existe un mecanismo infeccioso (artritis reumatoide, diferentes tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, metabólicas y dermatológicas)⁸.

4.- Farmacocinética y farmacodinámica

En cuanto a su farmacocinética, existen variaciones entre las diferentes generaciones de tetraciclinas. Primera y segunda generación principalmente se administran por vía oral, aunque existen algunos compuestos que también pueden administrarse por vía intravenosa (tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina y minociclina). Rolitetraciclina se administra exclusivamente por vía intravenosa. No es habitual la vía intramuscular debido al intenso dolor que produce su inyección. Los que se administran por vía oral se absorben de manera variable en el estómago y en el intestino delgado, dependiendo de la tetraciclina considerada. Cuando se administran vía oral, las de primera generación se absorben peor, con un rango de absorción que oscila entre el 25-60%. La doxiciclina y la minociclina son las que mejor se absorben (90-100%) ya que la alimentación no interfiere de forma significativa. El resto se absorben peor (<80%), por lo que deben administrarse fuera de las comidas. La absorción ocurre en el intestino delgado, pudiendo verse interferida en el caso de ingesta concomitante

de alimentos o medicamentos que contengan calcio, magnesio, hierro, zinc o bicarbonato de sodio. También interfieren en su absorción fármacos como la cimetidina y el omeprazol⁵.

Presentan una amplia distribución en los tejidos proporcional al grado de liposolubilidad (líquido sinovial, ascítico, pleural y bronquial)^{3,9}. Sin embargo, atraviesan con dificultad la barrera hemato-encefálica⁹. Penetran en el sebo y se eliminan por el sudor, lo que explica sus indicaciones en el tratamiento del acné. Además, se acumulan en los huesos y en los dientes, pasan la barrera fetoplacentaria y se excretan, habitualmente en elevadas concentraciones, en la leche materna; sin embargo, su absorción en el intestino del lactante es baja por la formación de quelatos inabsorbibles en presencia del calcio de la leche. Pese a ello, la posibilidad de efectos adversos en la primera infancia hace que se recomiende evitar ciclos largos (más de 3-4 semanas) de tratamiento en la madre lactante.

A pesar de las diferencias de composición corporal, no se han evidenciado diferencias de parámetros como el volumen de distribución y el aclaramiento cuando se compararon entre niños menores y mayores de 8 años, ni en comparación con población adulta⁸. Otro punto a tener en cuenta es la vía de eliminación, que también difiere de unas a otras. En el caso de la tetraciclina, la excreción se lleva a cabo en su mayor parte vía renal. En el caso de la doxiciclina y la tigeciclina, su eliminación es por vía intestinal en las heces, aunque en el caso de la doxiciclina hasta un 20% se elimina por vía renal. La minociclina se metaboliza en el hígado en forma de metabolitos inactivos, con un mínimo porcentaje de excreción vía renal e intestinal³.

La actividad de las tetraciclinas sigue un patrón farmacodinámico dependiente del tiempo, en el que la eficacia depende del tiempo en que la concentración tisular del antibiótico es superior a la concentración mínima inhibitoria (CMI). En modelos animales se ha observado que la eficacia es proporcional a la ratio entre el área bajo la curva y la CMI³. En general, es necesaria una posología de administración de dos a cuatro veces al día para mantener unos niveles terapéuticos adecuados, aunque en el caso de las tetraciclinas de segunda generación es posible unos intervalos de dosis más amplios, siendo posible su administración una o dos veces al día para algunas indicaciones⁹.

5.- Efectos adversos

Tinción del esmalte dentario secundario al uso de tetraciclinas.

Se trata de un efecto adverso clásico de las tetraciclinas y la principal limitación de su uso en la edad pediátrica, aunque su incidencia es notablemente menor en las tetraciclinas de segunda generación. El mecanismo por el cual ocurre es la unión de la tetraciclina al fosfato cálcico presente en las piezas dentarias, además de en otros tejidos como es el hueso. Este evento sucede sobre todo en etapas de la vida en las cuales se produce la mineralización de dichos tejidos, que es desde el segundo-tercer trimestre de gestación hasta los 8 años.

La coloración es irreversible, ya que se afecta la dentina. Puede ser de una diferente gama de colores (amarillo, marrón, grisáceo) y extensión, lo cual va a depender de la fase de la erupción dentaria en la que se produzca, de la exposición a radiación ultravioleta, la dosis empleada y la duración del tratamiento¹⁰.

Sin embargo, las propiedades farmacocinéticas de la **doxiciclina**, tetraciclina semisintética de segunda generación que permite utilizar dosis más bajas y más espaciadas y con un menor

poder de fijación al calcio, ha dado lugar a estudios que avalan su uso incluso en niños menores de 8 años. Una revisión bibliográfica del 2016 en la que se recogen los datos disponibles sobre el riesgo de tinción dental por doxiciclina en niños, concluye que el riesgo es <1% con dosis < a 2,9 mg/kg dos veces al día y en ciclos de hasta 10 días de doxiciclina en niños <8 años de edad. Otros trabajos avalan estas conclusiones, afirmando que doxiciclina no provoca alteraciones dentales permanentes cuando se administra a niños, siempre que la dosis diaria no supere los 200 mg/día y periodos inferiores a 14-21 días, por lo que su uso en niños menores de 8 años se ha reconsiderado¹¹⁻¹⁴.

A pesar de que la **minociclina** es también una TTC de segunda generación, su ficha técnica refleja la posibilidad de producir coloración permanente en dientes e inhibición de desarrollo óseo en niños, por lo que sigue sin recomendarse en niños menores de 8 años¹⁵. Por el momento, a diferencia de la doxiciclina, no hay estudios que contradigan esa afirmación y nos hagan replantearnos su uso en niños pequeños.

Fotosensibilidad

Efecto adverso común a las tetraciclinas en su conjunto (aunque es menos frecuente con la minociclina que con otras tetraciclinas), y uno de los más típicos, así como prevenible.

Dentro de las reacciones de fotosensibilidad, se engloban las reacciones de fototoxicidad (no mediadas inmunológicamente; el fármaco interacciona en la piel con la radiación ultravioleta, dando lugar a procesos bioquímicos que acaban dañando las estructuras celulares) y las de fotoalergia (mediadas inmunológicamente; el fármaco se modifica al interaccionar con la radiación ultravioleta desencadenando una reacción alérgica tipo IV; requieren una exposición previa a la sustancia fotosensibilizante). Las tetraciclinas producen únicamente reacciones de **fototoxicidad**^{9,16}.

La reacción de fototoxicidad por tetraciclinas más frecuente es un exantema en las áreas fotoexpuestas en las 24 horas posteriores a la acción solar, que evoluciona a placas eritemato-papulares con dolor y prurito asociado moderado. Excepcionalmente se han descrito casos severos, sobre todo en pacientes con una extensión corporal afectada extensa. Su manejo consiste en el abordaje sintomático y la retirada de la tetraciclina; las lesiones se suelen resolver en 10-14 días tras la suspensión del tratamiento¹⁵. Se debe diferenciar de la **hiperpigmentación cutánea** que puede ocurrir como efecto secundario de cualquier tetraciclina, pero es más específica en el caso de la minociclina, pudiendo afectar también a mucosas y zona subungueal¹⁷.

Otro evento relacionado con la fototoxicidad es la **onicolisis** que ocurre de forma infrecuente y en pacientes con una exposición solar más intensa y duradera. La recuperación se produce de forma paulatina meses después de su inicio^{16,17}.

Se debe advertir a los pacientes que durante el tratamiento eviten la exposición prolongada a la luz solar o a la radiación ultravioleta y que utilicen filtros solares con pantalla total, así como utilizar prendas que cubran la mayor superficie cutánea posible¹⁶.



Embarazo y lactancia

En mujeres embarazadas el uso de tetraciclinas está contraindicado dados los efectos adversos potenciales en la madre y el feto¹⁰.

Se ha asociado el uso de tetraciclinas durante el embarazo con un elevado riesgo de toxicidad hepática, lo que puede desembocar en un desenlace fatal para la madre y el feto. Dicho efecto adverso se ha relacionado en menor medida con la doxiciclina en comparación con otras tetraciclinas¹⁸.

En cuanto a los posibles efectos teratogénicos, las principales preocupaciones son la tinción del esmalte intraútero y las alteraciones esqueléticas. Se ha demostrado una relación entre el uso de tetraciclinas y una afectación en el crecimiento de los huesos largos mediante estudios realizados en ratones¹⁹. En el caso de la tinción dentaria, es un hecho que no ha podido ser probado durante la gestación, no obstante, dado que constituye un efecto secundario clásico de las tetraciclinas, el riesgo de su aparición no puede ser descartable²⁰.

Aunque existen estudios que abogan por la seguridad de la doxiciclina durante la gestación, otros han encontrado una mayor incidencia de malformaciones cardiovasculares y un mayor riesgo de aborto espontáneo cuando se utilizan antes de la semana 20 de gestación^{3,13,21,22}.

El perfil de seguridad de las tetraciclinas durante la lactancia materna, no está bien establecido, por lo que será necesario evaluar la relación beneficio-riesgo de una manera individualizada³.

Otros efectos adversos

Se describen los efectos adversos generales restantes de las tetraciclinas, sobre todo en su administración sistémica^{3,5,9}:

- Generales:

- Artromialgia, cefalea, fatiga y somnolencia (más relacionadas con la minociclina).
- Reacción de Jarisch-Herxheimer: es una reacción aguda y autolimitada que ocurre en las primeras horas tras instaurar tratamiento antibiótico en infecciones producidas por espiroquetas. Aunque se describe clásicamente tras el inicio de tratamiento antibiótico de la sífilis, también puede suceder al tratar la enfermedad de Lyme (su agente causal, *Borrelia burgdorferi*, es una espiroqueta) siendo las tetraciclinas uno de los antibióticos más frecuentemente implicados. Consiste en un empeoramiento paradójico, con exacerbación de la fiebre, escalofríos, artromialgias y empeoramiento de lesiones cutáneas existentes. Su aparición no implica que el tratamiento antibiótico deba suspenderse.

- Gastrointestinales:

- Dolor y malestar abdominal, vómitos, náuseas e inapetencia.



- Ulceración esofágica: poco frecuente y prevenible; para evitarla se aconseja que al tomar la medicación se ingiera agua en abundancia y no tumbarse durante las 2 horas siguientes.
- Hepatotoxicidad: Infrecuente, pero pueden ocurrir fallo hepático potencialmente fatal en algunos casos. Especial riesgo durante el embarazo. Más común con tetraciclina y minociclina.

- Hematológicas: Discrasias sanguíneas.

- Neurológicas:

- Hipertensión intracraneal benigna (HTICB) o *pseudotumor cerebri*: Descrita tanto en niños como en adultos. A diferencia de los casos idiopáticos de hipertensión intracraneal benigna, es igual de frecuente en ambos sexos y no se relaciona con la obesidad. Su mecanismo de producción no se conoce con certeza, aunque se ha postulado una interferencia de las tetraciclinas en la reabsorción del líquido cefalorraquídeo. La clínica consiste en cefalea, diplopía, papiledema y parálisis del 6º par craneal, los cuales son superponibles a la HTICB idiopática. Suele ser transitoria, sin embargo, se han notificado casos de pérdida visual permanente secundaria a la hipertensión intracraneal benigna por las tetraciclinas. La aparición de alteraciones visuales durante el tratamiento justifica la evaluación oftalmológica inmediata. Debido a que la presión intracraneal puede permanecer elevada durante semanas tras la suspensión del medicamento, se debe vigilar a los pacientes hasta que ésta se estabilice^{23,24}.

- Vestibulares: Tinnitus, vértigo (sobre todo asociados a la minociclina)

- Dermatológicas: Prurito. Dermatitis exfoliativa.

- Orales: Glositis (más típico de la doxiciclina)

- Infecciosas: Colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*. Candidiasis vaginal.

- Autoinmunes: Síndrome lupus-like.

Limitaciones en pacientes con insuficiencia renal y hepática

En pacientes con insuficiencia renal, la mayoría de las tetraciclinas deben evitarse o requerirán ajuste de dosis, con excepción de doxiciclina y tigeciclina (ya que no tienen eliminación renal). Las tetraciclinas en su conjunto no precisan ajuste de dosis en pacientes con hemodiálisis o diálisis peritoneal^{3,25}.

En los pacientes con insuficiencia hepática severa se debe realizar ajuste de dosis si se emplea doxiciclina o tigeciclina y realizar monitorización estrecha de la función hepática. Aunque presenta metabolismo hepático, no se ha evidenciado la acumulación de minociclina en pacientes con insuficiencia hepática³.

Interacciones medicamentosas



Las tetraciclinas pueden interactuar con otros fármacos⁵: la eficacia de los contraceptivos hormonales puede verse disminuida; los anestésicos fluorados pueden producir toxicidad renal; la fenitoína, la carbamazepina, la rifampicina y el etanol reducen la semivida de la doxiciclina; las tetraciclinas pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina y teofilina.

La asociación con penicilinas puede resultar antagónica (dado que los fármacos bacteriostáticos pueden interferir con la actividad bactericida de la penicilina, es aconsejable evitar la administración de doxiciclina junto con penicilina).

El hierro y los antiácidos que contienen sales, óxidos e hidróxido de magnesio, aluminio, calcio y bismuto reducen la absorción digestiva de ciclinas.

La tigeciclina puede prolongar el tiempo de coagulación, por lo que se debe monitorizar el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activado cuando este fármaco se administra junto con anticoagulantes⁵.

6.- Mecanismos de resistencia.

La resistencia se produce principalmente impidiendo la unión del antibiótico a la diana (protección ribosomal), mediante la expulsión del antibiótico al exterior de la célula por medio de bombas (achique o efflux), y de forma más infrecuente mediante la inactivación del agente antibacteriano^{3,9}.

Los determinantes de resistencia se encuentran en genes que se localizan normalmente en elementos móviles, como plásmidos o transposones. Estos elementos móviles pueden transferirse a otras bacterias de la misma especie o diferente^{3,9}.

Para el caso de la tigeciclina, los mecanismos de resistencia mencionados no son efectivos. Por lo tanto, se podría emplear para tratar infecciones por bacterias resistentes a las primeras generaciones de tetraciclinas⁹.

7.- Tetraciclinas más usadas en la edad pediátrica. Indicaciones.

7.1.- DOXICICLINA

Derivado de las tetraciclinas más utilizado en la actualidad en la edad pediátrica, que junto con la minociclina constituyen el grupo de las de segunda generación. Se dispone de ella en forma cálcica, hclato y monohidrato^{3,25}. Su administración puede ser oral o intravenosa²⁵.

La dosis estándar, tanto por vía oral como intravenosa es 2-4 mg/kg/día, administradas cada 12 horas, con variaciones específicas de dosis y duración del tratamiento según la indicación para la cual se emplee. La dosis máxima es 200 mg/día, siendo la posología estándar para el adulto 100 mg cada 12 horas^{3,25}.

Dadas sus peculiaridades farmacocinéticas (menor tasa de unión al calcio que otras tetraciclinas) y la existencia de estudios que avalan su seguridad y bajo riesgo de efectos

secundarios en niños, la Academia Americana de Pediatría desde 2018 aprueba su utilización en niños de cualquier edad en ciclos cortos de tratamiento (< 21 días)²⁶.

Las **presentaciones orales** de las que se dispone son²⁷:

- Doxiciclina cápsulas/grageas/comprimidos de 40, 50, 100 y 200 mg: Dosil[®], Doxiclát[®], Doxipil[®], Oracea[®], Proderma[®], Vibracina[®], DoxitenBio[®], Relixen[®].
- Doxiciclina suspensión oral 10 mg/ml: Vibracina[®].

Los **principales usos en la edad pediátrica de la doxiciclina** son:

Tratamiento de primera línea en infecciones

- 1) **Infecciones transmitidas por garrapatas**: Las pautas más empleadas, según la indicación en cuestión, son²⁸⁻³¹:
 - **Fiebre botonosa mediterránea: (FBM)**
 - **Agente causal**: *Rickettsia conorii conorii* (entre otros)
 - **Tratamiento de elección a cualquier edad**: **Doxiciclina** 4,4 mg/kg/día vo o iv cada 12 horas (máx. 100 mg/12 horas) durante 3-5 días. También se han utilizado con éxito pautas cortas (tres dosis en total de 100 mg, administradas cada 12 horas, en un tratamiento que dura 36 horas)^{28,29}.
 - **DEBONEL/TIBOLA**
 - **Agente causal**: *Rickettsia slovacica*, *Rickettsia rioja*, *Rickettsia raoultii*.
 - **Tratamiento de elección a cualquier edad**: **Doxiciclina** 4,4 mg/kg/día vo o iv cada 12 horas (máx. 100 mg/12 horas).
No existen ensayos clínicos dirigidos a conocer la duración del tratamiento de los pacientes afectados de DEBONEL. Se recomienda mantener el tratamiento durante 7-10 días²⁹.
 - **Enfermedad de Lyme**:
 - **Agente causal**: Espiroquetas del complejo *Borrelia burgdorferi sensu lato*.
 - **Tratamiento de elección a cualquier edad y en todas las fases**: **Doxiciclina** 4,4 mg/kg/día cada 12 horas oral (máx. 100 mg/12 horas). La duración dependerá de la fase clínica en la que se realice el diagnóstico (10-28 días)^{28,29}.
 - **Ehrlichiosis**
 - **Agente causal**: *Neohrllichia mikurensis*
 - **Tratamiento de elección a cualquier edad**: **Doxiciclina** 4,4 mg/kg/día vo o iv cada 12 horas (máx. 100 mg/12 horas) con una duración mínima 5-7 días (para suspender el tratamiento al menos 3 días sin fiebre)³⁰.
 - **Anaplasmosis humana**
 - **Agente causal**: *Anaplasma phagocytophilum*
 - **Tratamiento de elección a cualquier edad**: **Doxiciclina** 4,4 mg/kg/día vo o iv cada 12 horas (máx. 100 mg/12 horas) 10-14 días³¹.

2) Infecciones de transmisión sexual:

- Uretritis y cervicitis no gonocócica: Doxiciclina es de primera elección según la Guía Americana de tratamiento, dados los fallos terapéuticos y las resistencias evidenciadas a azitromicina. No obstante, por la adherencia al tratamiento, la posología y los posibles efectos adversos, la administración única de azitromicina podría ser preferible en adolescentes en algunos casos.
 - Agentes causales: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*.
 - Pauta: Doxiciclina 100 mg/12 horas durante 7 días³².
- Linfogranuloma venéreo
 - Agente causal: *Chlamydia trachomatis*.
 - Pauta: Doxiciclina 100 mg/12 horas durante 21 días³².
- Igualmente, forma parte del tratamiento empírico combinado de la orquipoepididimitis aguda en hombres sexualmente activos (vía oral junto con ceftriaxona intramuscular) y de enfermedad inflamatoria pélvica (vía oral junto con ceftriaxona y metronidazol intravenosos)³².

3) Brucelosis:

- Agente causal: *Brucella* sp
- Pauta: Doxiciclina como parte del tratamiento combinado (con rifampicina/aminoglucósido). Se debe resaltar que la duración del mismo (6 semanas) hace que en menores de 8 años se deba sustituir por trimetoprim-sulfametoxazol^{33,34}.

4) Psitacosis:

- Agente causal: *Chlamydia psittaci*
- Tratamiento de elección: **Doxiciclina** 4,4 mg/kg/día vo o iv cada 12 horas (máx. 100 mg/12 horas). Las recidivas son frecuentes, por lo que el tratamiento debe mantense al menos 10-14 días a partir de la remisión de la fiebre³⁵.

5) Profilaxis y tratamiento del ántrax:

- Agente causal: *Bacillus anthracis*.
- Se considera uno de los fármacos de primera línea en monoterapia para la infección cutánea (sin afectación sistémica ni meníngea) en niños de cualquier edad.
Pauta: **Doxiciclina** 4.4 mg/kg/día vo o iv cada 12 horas (máximo 100 mg cada 12 horas), 7-10 días^{25,36}.
- Profilaxis post-exposición a aerosoles (bioterrorismo o tambores de piel de animal contaminado): administrar 60 días de tratamiento a la misma dosis indicada vía oral, tanto en los que han desarrollado clínica cutánea como en los que no. Este régimen, al

sobrepasar los 21 días, sólo se podrá utilizar en niños mayores de 8 años³⁶. En los casos de edema extenso o lesiones en la cabeza y el cuello, el tratamiento debe iniciarse por vía intravenosa²⁵.

- La doxiciclina también constituye una de las alternativas terapéuticas en caso de ántrax sistémico con o sin meningitis, en combinación con otros agentes (meropenem o cloramfenicol), igualmente en administración intravenosa hasta mejoría^{25,36}.

Tratamiento de segunda línea en infecciones.

- 1) **Infecciones respiratorias por *Mycoplasma***: Se ha mostrado una alternativa eficaz, al igual que las quinolonas, en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, por *Mycoplasma pneumoniae*. No obstante, su uso se restringe a casos en los que existe resistencia, alergia o contraindicación a los macrólidos³⁷⁻³⁹.

Pauta: 2 mg/kg/12 horas el 1º día y luego cada 24 horas vía oral o iv (máx. 100 mg/12h), 7 días³⁸.

- 2) **Otras Infecciones de transmisión sexual:**

- **Sífilis primaria y secundaria:** alternativa en alérgicos a la penicilina. No obstante, en casos en los que la adherencia no se pueda asegurar se prefiere la terapia de desensibilización previa a la penicilina G.

Pauta: 100 mg/12 horas, 14 días³².

- **Donovanosis (granuloma inguinal):** tratamiento de segunda elección.

Pauta: 100 mg/ 12 horas con una duración de 21 días³².

- 3) **Malaria:** La doxiciclina constituye uno de los fármacos dentro de las opciones de tratamiento de la malaria, generalmente en combinación con otro antipalúdico (quinina). Sin embargo, no se considera como primera opción salvo en zonas con posibles resistencias, desabastecimiento o intolerancia a los antipalúdicos de elección en edad pediátrica. Se intentará evitar dicho régimen en menores de 8 años y embarazadas. Se debe tener en cuenta la falta de disponibilidad de quinina en formulaciones líquidas⁴⁰.

- **Malaria no complicada:** Se puede emplear en casos de malaria por *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* u *ovale* o subespecie desconocida en combinación con quinina.

Pauta: doxiciclina a 2-4 mg/kg/día cada 12 h durante 7 días + sulfato de quinina 10 mg/kg cada 8 h durante 5-7 días, ambos vía oral^{40,41}.

- **Malaria complicada:** Junto con quinina como terapia de continuación tras tratamiento intravenoso. No está indicada en el tratamiento provisional hasta

disponibilidad de medicación intravenosa de elección (artesunato) en la malaria grave, dada su acción lenta^{40,41}.

- **Profilaxis de malaria por *P. falciparum*:** Constituye una de las alternativas. Sin embargo, los efectos adversos y la contraindicación en niños menores de 8 años en ciclos mayores de 21 días, propician que no se suele considerar como primera opción, salvo en áreas con resistencia a la mefloquina, la pirimetamina-sulfadoxina o la cloroquina para mayores de 8 años.

Pauta: 1,5-2 mg/kg (máx. 100 mg) cada 24 horas. Su administración debe empezarse un día o dos antes del viaje y prolongar hasta 4 semanas después de salir de la zona de riesgo^{25,42}.

4) Infecciones por *Staphylococcus aureus*:

- Podría considerarse una alternativa de tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol o la clindamicina en casos de celulitis y otras infecciones de partes blandas no complicadas causadas por *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente adquirido en la comunidad o por *Staphylococcus aureus* meticilín-insensible en pacientes alérgicos a penicilinas, con una duración de tratamiento entre 5-10 días según el cuadro clínico y su severidad^{43,44}.
- En adultos, se ha empleado con éxito junto con rifampicina oral y mupirocina nasal en régimen de 7 días⁴⁵.

5) Infecciones por micobacterias no tuberculosas: Generalmente se recomienda su uso en combinación con otros agentes activos (2 o más fármacos en total) y por un período de al menos 3-6 meses, lo cual limita su uso en menores de 8 años.

- Infecciones por *Mycobacterium marinum*: Aunque en muchas ocasiones la exéresis quirúrgica es curativa, la doxiciclina constituye una alternativa terapéutica en infecciones moderadas siempre en asociación. Nunca se utiliza en monoterapia, ya que se puede alcanzar una tasa de resistencia a doxiciclina del 50%. El tratamiento es prolongado (3-6 meses) por lo que en niños se suelen preferir de entrada asociaciones de otros fármacos como etambutol, claritromicina y rifampicina⁴⁶.
- Infecciones por *Mycobacterium fortuitum*: tras un período inicial de terapia intravenosa⁴⁷.

6) **Actinomycosis:**

- Agente causal: *Actinomyces israelii*.

En casos de alergia a la penicilina se puede emplear como terapia antibiótica, frecuentemente de forma adyuvante al manejo quirúrgico que en muchos casos es fundamental. La duración del tratamiento se prolonga hasta los 6-12 meses dependiendo de la extensión y del resultado de la cirugía, lo cual contraindica la opción de la doxiciclina para menores de 8 años en este caso⁴⁸.

7) **Acné inflamatorio moderado sin respuesta a tratamiento tópico:** Considerada por muchos autores como la primera elección de tratamiento antibiótico oral por encima de la minociclina.

- Generalmente indicada en mayores de 12 años (aunque se podría utilizar a partir de los 8 años) como fármaco coadyuvante. No se debe administrar en monoterapia para evitar la aparición de resistencias, siendo necesario su combinación con otro agente tópico no antibiótico (peróxido de benzoilo o retinoides tópicos)²⁷.
- Pauta: 100 mg/24 horas, en una dosis, durante 8-12 semanas²⁷.

9) **Bartonellosis**

- Agente causal: *Bartonella henselae*.

Indicada en los siguientes supuestos^{49,50}:

- Si se produce afectación neurológica u ocular se deben emplear fármacos que penetren mejor en el sistema nervioso (doxiciclina 100mg cada 12 horas en combinación con rifampicina 300 mg cada 12 horas) de 4 a 6 semanas en caso de neurorretinitis y de 10 a 14 días si se trata de otro tipo de afectación neurológica.
- En pacientes inmunodeprimidos la duración será de 3 meses en caso de angiomatosis bacilar y de 4 meses en peliosis bacilar, por lo que está indicada si el paciente es mayor de 8 años.

10) **Manejo del derrame pleural maligno:** Además de los usos como agente antiinfeccioso, se ha empleado la doxiciclina como agente esclerosante pleural en pacientes con derrame asociado a neoplasia maligna metastásica, instilándose por toracotomía mediante sonda con drenaje posterior (dosis de 500 mg en 25-30 ml de suero salino, en 250 ml de suero salino si metástasis recurrentes)³.

7.2.- MINOCICLINA

Junto con la doxiciclina conforma el grupo de las tetraciclinas de segunda generación. En edad pediátrica, según ficha técnica, está contraindicado su uso en menores de 8 años¹⁵.

Es posible su administración vía oral e intravenosa, siendo la posología estándar en pediatría^{15,51}:

- Niños de 8-12 años: Dosis inicial de 4 mg/kg, seguida de 2 mg/kg en dosis única diaria.
- Niños > 12 años (dosis de adulto): 200 mg inicial (en dosis única o en dos dosis de 100mg/12h) seguida de 100 mg cada 24 horas.

En España se encuentra disponible en modo de cápsulas de 100 mg (Minocin®) para su administración vía oral²⁷.

Su uso se puede considerar (en la mayoría de los casos como opción alternativa):

- 1) Acné inflamatorio moderado sin respuesta a tratamiento tópico, generalmente indicado en mayores de 12 años (aunque se podría utilizar a partir de los 8 años), como fármaco coadyuvante: Ampliamente considerada como opción de segunda línea tras la doxiciclina.

- Pauta: 100 mg/24 horas, en una dosis, durante 8-12 semanas²⁷.
- 2) Tratamiento y profilaxis post-exposición a ántrax: Constituye una de los tratamientos de segunda línea en monoterapia para la profilaxis post-exposición

Pauta: 4 mg/kg/24 horas el primer día y posteriormente a 2 mg/kg (máximo 200 mg/día) hasta completar 60 días⁵¹.
- 3) Se podría contemplar su uso en mayores de 8 años como tratamiento alternativo a macrólidos en infecciones respiratorias por *Mycoplasma pneumoniae*¹⁵.
- 4) Posible alternativa de tratamiento en el tracoma (infección ocular causada por *Chlamydia trachomatis*) y en la actinomicosis en el caso de alérgicos a penicilinas¹⁵.

Reseñar que, aunque en el pasado se ha empleado en la quimioprofilaxis de la meningitis meningocócica, las guías pediátricas actuales no contemplan la minociclina como opción terapéutica⁵².

7.3.- CLORTETRACICLINA

En nuestro país existen presentaciones tópicas al 3% (Dermosa aureomicina tópica®) para uso cutáneo y al 1% para uso oftálmico (Oftalmolosa Cusí Aureomicina®).

Su principal indicación es la profilaxis de la oftalmía gonocócica en el recién nacido en forma de pomada oftálmica al 1% administrada en dosis única al nacimiento. La OMS la considera una opción, junto con la eritromicina oftálmica (más extendida en nuestro medio), para esta indicación⁵³.

No obstante, su seguridad y eficacia no se han establecido en pediatría. Además, comparte efectos secundarios y limitaciones actuales con la oxitetraciclina, debiendo tener presente que actualmente no se contemplan como opción terapéutica tópica para el tratamiento del acné, frente a otras opciones como la clindamicina y la eritromicina tópicas.

Actualmente se emplea principalmente (uso off label) para el manejo de la conjuntivitis y el orzuelo, aplicándose 4 veces al día hasta mejoría y posteriormente 2 veces al día (total 5-7 días) en caso de conjuntivitis y 2-3 veces al día durante 7-10 días en el caso del orzuelo⁵⁴.

7.4.- OXITETRACICLINA

En España se dispone de presentaciones para administración cutánea, oftálmica y ótica, generalmente en combinación con otros agentes antimicrobianos y corticoides^{55,56}.

Sus posibles indicaciones son (si bien actualmente no son tratamientos de primera línea):



- Tratamiento de infecciones piógenas cutáneas (Terramicina® pomada tópica (con polimixina B), 2-4 aplicaciones al día).
- Tratamiento conjuntivitis bacteriana, blefaritis y orzuelo (Terramicina® pomada oftálmica, 3-6 aplicaciones al día).
- Otitis externa u otras infecciones del oído externo (Terra-Cortril® pomada ótico-oftálmica, con hidrocortisona y polimixina B, 3-4 veces al día)⁵⁵.
- Afecciones oculares: Blefaritis aguda y crónica, conjuntivitis, úlcera corneal infectada, queratitis, herpes zoster infectado, iritis, escleritis (Terra-Cortril® pomada ótico-oftálmica, con hidrocortisona y polimixina B, 2-3 veces al día)
- Se indica además para el tratamiento del tracoma tanto en régimen intermitente como intensivo⁵⁵.
- Otra indicación clásica es para el tratamiento de la balanitis infecciosa inespecífica, utilizándose junto en preparación conjunta con hidrocortisona (Terra-Cortril® pomada ótico-oftálmica (con hidrocortisona y polimixina B) o Terra-Cortril® pomada tópica (con hidrocortisona y sin polimixina B) en pauta de administración cada 12 horas durante 7 días⁵⁶.

7.5.- TIGECICLINA

Aunque las nuevas tetraciclinas se empleen sobre todo en medio hospitalario y las evidencias de su uso en pediatría son aún escasas, se ha considerado la inclusión de la tigeciclina en este documento como representante de subgrupo para aportar datos en el conocimiento de la misma.

Se trata de un fármaco de administración intravenosa que se ha empleado en adultos en el tratamiento de microorganismos multirresistentes, como son las enterobacterias con BLEE, *Acinetobacter* resistente a carbapenem y enterococo resistente a vancomicina, dado su amplio espectro de acción. También es eficaz para el tratamiento de infecciones con participación de anaerobios y para algunas micobacterias (*abscessus*, *chelonae* y *fortuitum*)⁵⁷.

Sin embargo, su uso en población pediátrica es actualmente muy limitado. La FDA no recomienda su uso en pacientes menores de 18 años dada la falta de estudios de seguridad en dicha población (no realizados por un aumento de mortalidad asociada a este fármaco en adultos). Por tanto, su uso en niños ha quedado restringido a casos de infecciones graves por bacterias multirresistentes sin otras alternativas terapéuticas⁵⁸. Algunos estudios han evaluado su uso en pequeñas series de pacientes pediátricos, con buena tolerabilidad en pacientes críticos y eficacia clínica también en infecciones no bacteriémicas⁵⁹.

La posología empleada es de 1,2-2 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas (dosis máxima: 50 mg/12 h) en pacientes de 8-11 años y 50 mg cada 12 horas en adolescentes de 12-17 años, con una duración recomendada de 5-14 días según el tipo de infección^{57,59}.

8.- CONCLUSIONES Y PUNTOS CLAVE.

- Las tetraciclinas son un grupo de antibióticos con acción bactericida que se emplean como tratamiento de ciertas infecciones, sobre todo aquellas que atañen a patógenos intracelulares. Han ido evolucionando desde su aparición, presentando diferencias farmacocinéticas, posológicas, a nivel de efectos secundarios y de espectro antibacteriano entre las diferentes generaciones.
- En pediatría su conocimiento por parte de los profesionales suele ser limitado, no obstante, supone una opción terapéutica para un número no desdeñable de cuadros clínicos, considerándose tratamiento de primera línea en algunos procesos como en enfermedades transmitidas por garrapatas o algunas infecciones de transmisión sexual en adolescentes, procesos cuya incidencia está aumentando considerablemente en los últimos años.
- Los pediatras deben conocer su posología, así como sus efectos adversos más frecuentes (gastrointestinales, fotosensibilidad) e informar a los pacientes de las medidas preventivas para evitar su aparición. También incidir en aquellos efectos secundarios menos frecuentes pero característicos de dicho grupo. No obstante, su eficacia y seguridad ha quedado bien establecida en los cuadros en los que están indicadas como fármacos de primera línea.
- Son fármacos contraindicados en el embarazo por su potencial teratogénico.
- La alteración del esmalte dental y la afectación de los huesos en crecimiento, han sido el efecto secundario más conocido y que ha generado más preocupación entre los pediatras. Sin embargo, la doxiciclina, tetraciclina semisintética, ha demostrado en estudios, que, por sus características farmacocinéticas, puede ser utilizado con seguridad en niños de cualquier edad, siempre y cuando se utilicen a las dosis habituales y en ciclos no superiores a 21 días.
- La minociclina, menos estudiada en población pediátrica, puede estar indicada en algunos procesos en niños mayores de 8 años, jugando un papel significativo en el tratamiento de algunos tipos de acné.
- Las tetraciclinas de tercera generación, muchas de ellas en fase experimental, pueden desarrollar en el futuro un papel clave en el tratamiento de bacterias multirresistentes.

TABLA 1. INDICACIONES DE USO Y POSOLOGÍA DE LAS TETRACICLINAS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.

Nombre/ Generación/ Vía de administración	Indicaciones	Posología	Espectro	Efectos 2ºs
Clortetraciclina 1ª Generación Vía tópica	-Profilaxis de conjuntivitis gonocócica en RN -Conjuntivitis -Orzuelo (uso <i>off label</i>)	-Dosis única en el momento del nacimiento. -Conjuntivitis: 4 aplicaciones/día hasta mejoría; después cada 12 horas (total 5-7 días) -Orzuelo: 2-3 veces al día, 7-10 días.	Bacterias Gram-positivas (incluye SAMR) Gram-negativas (incluidas espiroquetas como <i>Borrelia</i> y <i>Rickettsias</i>) Microorganismos atípicos (<i>Chlamydia</i> , <i>Mycoplasma</i>) Protozoos	-Reacciones alérgicas e irritativas locales, fotosensibilidad. -Tópico oftálmico: enrojecimiento, prurito, lagrimeo y visión borrosa intermitente. -Sobreinfección fúngica e inducción de resistencias (uso prolongado). -La tinción del esmalte dentario no se asocia a tratamiento tópicos
Oxitetraciclina 1ª Generación Vía tópica	-Balanitis infecciosa/ Infecciones piógenas cutáneas. -Conjuntivitis bacteriana, blefaritis, orzuelo. -Otitis externa e infecciones de oído externo.	-Cutáneo: 1 aplicación cada 12 horas, 7 días (preparado con corticoide tópico) -Oftálmico: 2-4 aplicaciones al día, 5-7 días -Ótico: 3-4 veces al día, 5-7 días		-Gastrointestinales: (más frecuentes) dolor abdominal, dispepsia, anorexia, náuseas. Hepatotoxicidad. Úlcera esofágica. - Piel/mucosas: Fotosensibilidad Glositis, Candidiasis vaginal. Dermatitis exfoliativa. -Neurológicos: HTICB. -Discrasias sanguíneas -Jarisch-Herxheimer -No causa
Doxiciclina 2ª Generación VO/ IV	<u>Pauta general:</u> -ITS <u>-En infecciones transmitidas por garrapatas:</u> (indicadas a cualquier edad)	- 2-4 mg/kg/día, cada 12-24 horas VO/IV (máximo 100 mg cada 12 horas). No sobrepasar los 21 días de duración en menores de 8 años -100 mg cada 12 horas vía oral, duración: · UNG: 7 días. · LGV: 21 días -4,4 mg/kg/día, cada 12 horas vía oral (máximo 100 mg cada 12 horas). <u>-DURACIÓN según proceso:</u> · FBM: 3-5 días · DEBONEL: 7-10 DÍAS · LYME: según fase clínica al diagnóstico**		-Gastrointestinales: (más frecuentes) dolor abdominal, dispepsia, anorexia, náuseas. Hepatotoxicidad. Úlcera esofágica. - Piel/mucosas: Fotosensibilidad Glositis, Candidiasis vaginal. Dermatitis exfoliativa. -Neurológicos: HTICB. -Discrasias sanguíneas -Jarisch-Herxheimer -No causa

	<p>-Acné (no en monoterapia, a partir de 8 años)</p> <p>-Brucelosis</p> <p>-Psitacosis</p> <p>-Ántrax</p> <p>- Neumonía atípica (si resistencia, contraindicación o alergia a macrólidos)</p>	<p>. ANAPLASMOSIS 10-14 DÍAS . EHRlichiosis al menos 5-7 DÍAS (3 días más desde que remite la fiebre)</p> <p>En ≥ 12 años : -100 mg cada 24 horas vía oral durante 8-12 semanas.</p> <p>-En tratamiento combinado (con rifampicina) solo en > 8 años por la duración (6 semanas)</p> <p>-4,4 mg/kg/día, cada 12 horas vía oral (máximo 100 mg cada 12h). Mantener 10-14 días desde remisión de la fiebre.</p> <p>- 4,4 mg/kg/día, cada 12 horas vía oral (máximo 100 mg cada 12h), 7-10 días</p> <p>- 2 mg/kg/12 horas el 1º día y luego 2mg/kg/24 horas, vía oral o iv (máx. 100 mg/12h) 7 días.</p>	<p>alteraciones del esmalte dental en ciclos cortos a dosis habituales.</p>
<p>Minociclina</p> <p>2ª Generación</p> <p>VO</p>	<p>-Acné (no en monoterapia, a partir de 8 años)</p>	<p><u>-Pauta general:</u> 4 mg/kg en dosis única inicial, seguida de 2 mg/kg cada 24 horas (dosis máxima: 200 mg inicial + 100 mg cada 24 horas).</p> <p>En ≥ 12 años -100 mg cada 24 horas, vía oral, durante 8-12 semanas.</p>	<p><u>-Gastrointestinales</u> (menos frecuentes). Hepatotoxicidad. Úlcera esofágica.</p> <p><u>-Generales:</u> Artromialgias, cefalea, mareo, malestar, somnolencia, fatiga, fiebre.</p> <p><u>-Neurológicos:</u> Vértigo, tinnitus. HITCB.</p> <p><u>-Cutáneos:</u> Fotosensibilidad. Hiperpigmentación cutánea. Dermatitis exfoliativa.</p>

<p>Tigeciclina</p> <p>3ª Generación IV</p>	<p>Uso limitado en edad pediátrica (no recomendado por la FDA en <18 años). Su indicación se restringe a infecciones graves por bacterias multirresistentes sin otras alternativas terapéuticas.</p>	<p>-De 8-11 años:1,2-2 mg/kg, cada 12 horas en pacientes de 8-11 años (dosis máxima: 50 mg cada 12 horas).</p> <p>- De 12-17 años: 50 mg c/12 horas.</p> <p>Duración: 5-14 días según proceso a tratar.</p>	<p>Amplia cobertura de bacterias:</p> <p>-Gram-positivas (incluye SAMR y EVR)</p> <p>-Gram- negativas (incluye productoras de BLEE y carbapenemasas)</p> <p>-anaerobios</p> <p>-algunas micobacterias (<i>abscessus</i>, <i>chelonae</i> y <i>fortuitum</i>).</p>	<p>-<u>Comunes a otras TTC:</u> Tinción del esmalte dental, HTICB, hepatotoxicidad, reacciones cutáneas y anafilactoides, fotosensibilidad.</p> <p>-<u>Gastrointestinales:</u> (las más comunes, más frecuentes en niños). Náuseas, vómitos y diarrea</p> <p>-<u>2º a administración IV:</u> Flebitis y tromboflebitis.</p> <p>-<u>Otros efectos 2ºs (≥1/100) en adultos:</u> aumento de lipasa sérica, aumento de transaminasas, infecciones (neumonía, abscesos); alteraciones en la coagulación; hipoglucemia; mareo.</p>
---	---	---	--	--

Abreviaturas. RN: recién nacido. VO: Vía oral. IV: Vía intravenosa. ITS: Infecciones de transmisión sexual. UGN: Uretritis no gonocócica. LGV: Linfogranuloma venéreo. HTICB: Hipertensión intracraneal benigna. FBM: Fiebre botonosa mediterránea. EM: Eritema migrans. ACA: Acrodermatitis crónica atrófica. FDA: Food and Drugs Administration (Agencia de Alimentos y Medicamentos de EE.UU.). SAMR: *Staphylococcus aureus* metilín-resistente. EVR: Enterococo resistente a vancomicina. BLEE: Betalactamasas de espectro extendido. TTC: tetraciclinas.

**10 días en fase I (EM), 14 días en fase II (sin clínica neurológica o cardíaca grave), 21 días si afectación neurológica en fase tardía, 28 días si acrodermatitis crónica atrófica o afectación articular persistente²⁹.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Cross R, Ling C, Day NP, McGready R, Paris DH. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood--time to rebuild its reputation? *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(3):367-82.
- 2.- Y. N'Guyen, S. Baumard. Tetraciclinas. Glicilciclinas. EMC-Tratado de Medicina. 2013;17(1):1-6.
- 3.- Byron May D. Tetracyclines. En: Uptodate, Hooper D (Ed). Consultado el 18/02/2024.
- 4.- Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Aug;58(2):256-65.
- 5.- Vicente D, Pérez-Trallero E. Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(2):122–130.
- 6.- Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2001 Jun;65(2):232-60:2.
- 7.- Pillar CM, Draghi DC, Dowzicky MJ, Sahm DF. In vitro activity of tigecycline against gram-positive and gram-negative pathogens as evaluated by broth microdilution and Etest. *J Clin Microbiol.* 2008;46:2862–7.
- 8.- García-Álvarez L, Oteo JA. Efectos no antimicrobianos de las tetraciclinas. *Rev Esp Quimioter* 2010;23(1):4-11.
- 9.- Shutter MC, Akhondi H. Tetracycline. [Updated 2023 Jun 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549905/>.
- 10.- Wormser GP, Wormser RP, Strle F, Myers R, Cunha BA. How safe is doxycycline for young children or for pregnant or breastfeeding women? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019 Mar;93(3):238-242. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.09.015. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30442509.
- 11.- Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Tetracycline. [Updated 2021 Feb 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501108/>.
- 12.- Boast A, Curtis N, Gwee A. QUESTION 1: Teething issues: can doxycycline be safely used in young children? *Arch Dis Child* 2016; 101:772-774.
- 13.- Cross R, Ling C, Day NPJ, McGready R, Paris DH. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood—time to rebuild its reputation? *Expert Opin Drug Safety* 2016; 15:367-382.
- 14.- Pöyhönen H, Nurmi M, Peltola V, Alaluusua S, Ruuskanen O, Lähdesmäki T. Dental staining after doxycycline use in children. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 2887–2890. doi:10.1093/jac/dkx245 Advance Access publication 7 August 2017.
- 15.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Minociclina. Ficha técnica (marzo 2023). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/51179/51179_ft.pdf



- 16.- Odorici G, Monfrecola G, Bettoli V. Tetracyclines and photosensitive skin reactions: A narrative review. *Dermatol Ther.* 2021 Jul;34(4):e14978.
- 17.- Afrin A, Cohen PR. Doxycycline-Associated Hyperpigmentation: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2022 Apr 2;14(4):e23754.
- 18.- Kamath P, Kamath A, Ullal SD. Liver injury associated with drug intake during pregnancy. *World J Hepatol.* 2021 Jul 27;13(7):747-762.
- 19.- Bastianini L and Felisati. [Studies on gravidic and fetal toxicity of alpha-6-deoxy-5-oxytetracycline (doxycycline) in mouse and rabbit.] *Antibiotica* 1970;8:161-178.
- 20.- Genot MT, Golan HP, Porter PJ, Audra PH. Effect of administration of tetracycline in pregnancy on the primary dentition of the offspring. *J Oral Med* 1970;25:75-79.
- 21.- Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2017; 189:E625-633.
- 22.- Muanda FT, Scheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A population based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Nov;83(11):2557-2571. doi:10.1111/bcp.13364.
- 23.- Felipe Rucián A, Del Toro Riera M. Hipertensión intracraneal en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:135-144.
- 24.- Digre KB. Not so benign intracranial hypertension. *BMJ.* 2003 Mar 22;326(7390):613-4. doi: 10.1136/bmj.326.7390.613.
- 25.- Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum.* Edición 2015. ISSN 2531-2464. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/doxiciclina>. Consultado el 21/02/2024
- 26.- Academy of Pediatrics. [Tetracyclines]. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. *Red Book: 2021 Report of the Committee of Infectious Diseases.* 32nd Edition. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. p. 866.
- 27.- Fernández-Cuesta Valcarce MA, Sánchez Suárez A. Acné (v.3.0/2020). *Guía-ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico* [en línea] [actualizado en 2020; consultado el 04-03-2024]. Disponible en <https://www.guia-abe.es>.
- 28.- Guillén Martín S, Callejas Caballero I, Oteo Revuelta JA. Enfermedades transmitidas por garrapatas. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:421-439.
- 29.- Rodríguez Arranz C, Oteo Revuelta JA. Enfermedades transmitidas por garrapatas más frecuentes en Pediatría. (v.1/2023). En *Guía-ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico* [en línea]. Consultado el 06-05-2024. Disponible en <http://www.guia-abe.es>.
- 30.- CDC. [Ehrlichiosis]. *Tickborne Diseases of The United States. A Reference Manual for Healthcare Providers.* Sixth Edition, 2022. *MMWR* 2022;3:20-23.



- 31.- CDC. [Anaplasmosis]. Tickborne Diseases of The United States. A Reference Manual for Healthcare Providers. Sixth Edition, 2022. MMWR 2022;3:16-19.
- 32.- . Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021 Jul 23;70(4):1-187.
- 33.- Barroso Espadero D et al. Transmisión de brucelosis por lactancia materna. Presentación de dos casos. An Esp Pediatr 1998;48:60-62.
- 34.- González García H et cols. Meningitis como primera y única manifestación de brucelosis. An Esp Pediatr 2000; 53: 280-282.
- 35.- CDC. Compendium of measures to control Chlamydia psittaci infection among humans (psittacosis) and pet birds (avian chlamydiosis), 2000. MMWR 2000; 49:1-17.
- 36.- William A. Bower, Yon Yu, Pharm, Marissa K. Person et al. CDC Guidelines for the Prevention and Treatment of Anthrax, 2023. MMWR Recomm Rep 2023;72 (6):(15-19).
- 37.- Chen Y, Zhang Y, Tang QN, Shi HB. Efficacy of doxycycline therapy for macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children at different periods. Ital J Pediatr. 2024 Mar 5;50(1):38.
- 38.- Posicionamiento de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Infección por Mycoplasma pneumoniae. Abril 2024. Disponible en https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2024/04/PosicionamientoMycopalsma_S.pdf
- 39.- Muñoz Hiraldo ME, Menasalvas Ruiz AI. Infecciones por Mycoplasma pneumoniae. En Guía-ABE. Infecciones en Pediatría. [en línea]. Actualizado el 01-12-2022. Consultado el 10-05-2024. Disponible en <http://www.guia-abe.es>.
- 40.- "Treatment of Malaria: Guidelines for Clinicians." Centers for Disease Control and Prevention. 28 June, 2023, https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/clinicians1.html#treatment. [Consultado el 04-03-2024].
- 41.- García López Hortelano M, et al. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la malaria. An Pediatr (Barc). 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.06.007>.
- 42.- García-Boyano M, García López-Hortelano M. Prevención del paludismo en el niño viajero. En Guía-ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea]. Consultado el 28-feb-2024. Disponible en <http://www.guia-abe.es>.
- 43.- Lupiani Castellanos MP, Grupo de Patología Infecciosa (GPI). Novedades en patología infecciosa para un pediatra de Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria. Supl. 2017;(26):55-62.
- 44.- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. Clin Infect Dis. 2011 Feb 1;52(3):e18-55.



- 45.- Academy of Pediatrics. [*Staphylococcus aureus*]. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2021 Report of the Committee of Infectious Diseases. 32nd Edition. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. p. 678-691.
- 46.- Esteban J, Navas E. Tratamiento de las infecciones producidas por micobacterias no tuberculosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(9):586–592.
- 47.- Academy of Pediatrics. [Nontuberculosis Mycobacteria (Environmental Mycobacteria, Mycobacteria Other Than *Mycobacterium tuberculosis*)]. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2021 Report of the Committee of Infectious Diseases. 32nd Edition. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. p. 814-821.
- 48.- Academy of Pediatrics. [Actinomycosis]. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2021 Report of the Committee of Infectious Diseases. 32nd Edition. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. p. 187-188.
- 49.- Peña Irún A, González Santamaría A, García Espinosa R, Cavadas López A. Enfermedad por arañazo de gato. ¿Es necesario el tratamiento antibiótico? DOI: 10.1016/j.semerg.2011.12.009.
- 50.- Bartonellosis: Pham G, Dermarkarian CR, Tran J, Shah VS. Pediatric Bartonella henselae neuroretinitis masking co-infections. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022 Jan 20;25:101272.
- 51.- Nazarian S, Akhondi H. Minocycline. [Updated 2023 Nov 12]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554519/>.
- 52.- Zalmanovici Trestioreanu A, Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 25;2013(10):CD004785
- 53.- WHO. Guidelines for the Treatment of Neisseria gonorrhoeae. Geneva: World Health Organization. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee); 2016.
- 54.- Criado Vega EA, Criado Camargo S. Conjuntivitis aguda (e infecciones del párpado) (v.4/2022). Guía_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [actualizado el 01/06/2022; consultado el 05/03/2024]. Disponible en [https://www.guia-abe.es/temas-clinicos-conjuntivitis-aguda-\(e-infecciones-del-parpado\)](https://www.guia-abe.es/temas-clinicos-conjuntivitis-aguda-(e-infecciones-del-parpado)).
- 55.- Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. ISSN 2531-2464. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/oxitetraciclina>. Consultado el 06/03/2024.
- 56.- Fernández-Cuesta Valcarce MA, Sanjuán Uhagón P. Balanitis (v.4/2020). Guía-ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [actualizado el 8-dic-2020; consultado el 06-mar-2024]. Disponible en <http://www.guia-abe.es>.
- 57.- Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. ISSN 2531-2464. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/tigeciclina>. Consultado el 10/03/2024.



58.- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-third Informational Supplement. CLSI document M100-S23. CLSI document M100-S23, Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2013.

59.- Iosifidis E, Violaki A, Michalopoulou E, Volakli E, Diamanti E et al. Use of Tigecycline in Pediatric Patients With Infections Predominantly Due to Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria. J Pediatric Infect Dis Soc. 2017 Jun 1;6(2):123-128.