

## Reacciones adversas causadas por quimioprofilaxis con doxiciclina

### Adverse reactions caused by chemoprophylaxis with doxycycline

Dra. Leidys Cala Calviño,<sup>I</sup> Dr. Liam Kadel Dunán Cruz,<sup>II</sup> Dr. Luis Ricardo Manet Lahera<sup>III</sup> y Dra. Sandra Casas Gross<sup>I</sup>

<sup>I</sup> Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>II</sup> Policlínico Docente "30 de Noviembre", Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>III</sup> Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología, Santiago de Cuba, Cuba.

## RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo de 86 trabajadores del Puerto "Guillermón Moncada" de Santiago de Cuba, quienes recibieron tratamiento quimioprofiláctico con doxiciclina y presentaron reacciones adversas asociadas a dicho tratamiento, en noviembre del 2015, con vistas a caracterizarles y determinar la relación de causalidad existente entre la administración del medicamento, la aparición de efectos indeseables y las posibles interacciones farmacológicas. En esta serie, las reacciones adversas resultaron leves y no graves; las relaciones de causalidad, definitivas en la mayoría de los afectados (65,1 %), aunque se determinaron algunas como probables y posibles, en tanto, las reacciones más frecuentes se presentaron en la esfera gastrointestinal.

**Palabras clave:** reacción adversa, quimioprofilaxis, doxiciclina, interacción farmacológica.

## ABSTRACT

A descriptive and prospective study of 86 workers from "Guillermón Moncada" Port was carried out in Santiago de Cuba. They received chemoprophylactic treatment with doxycycline and presented adverse reactions associated with this treatment, in November, 2015, aimed at characterizing them and determining the relationship of causation existing between the administration of medication, emergence of undesirable effects and possible pharmacological interactions. In this series, the adverse reactions were light and no severe; the causation relationships, were definitive in most of the affected patients (65.1%), although some were determined as probable and possible, while, the most frequent reactions were presented in the gastrointestinal sphere.

**Key words:** adverse reaction, chemoprophylaxis, doxycycline, pharmacological interaction.

## INTRODUCCIÓN

El cólera es un flagelo que azotó a la humanidad desde épocas remotas. Tuvo su origen en el Ganges, la India, de allí pasó a Asia, Europa, América y hasta la fecha han ocurrido 8 pandemias.<sup>1,2</sup> En Cuba penetró en 1833, 1850 y 1867. La mayoría de

los aislamientos que se realizan a escala mundial pertenecen a *Vibrio cholerae* O1 biotipo El Tor serotipo Ogawa.<sup>3,4</sup>

Desde su aparición, los antibióticos han sido muy importantes para el tratamiento de muchas infecciones, algunas de las cuales causaban gran mortalidad. Un primer problema con su uso fue la aparición de reacciones adversas entre leves a severas.<sup>5</sup> Las tetraciclinas se han utilizado ampliamente desde el comienzo de la era de la antibioticoterapia. A partir de este momento, e ininterrumpidamente, se logra como consecuencia de los avances en el terreno de la bioquímica, la síntesis de nuevas tetraciclinas.<sup>6</sup>

De hecho, la quimioprofilaxis selectiva (una dosis de doxiciclina) puede ser útil para los miembros de un hogar que comparten alimentos y alojamiento con un paciente que presenta cólera. Para infecciones susceptibles se emplea en dosis de 5 mg/kg cada 12 horas o 10 mg/kg/día. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda utilizar dosis única de doxiciclina (300 mg) oralmente en el adulto, aunque para niños y gestantes se emplean otros antimicrobianos.<sup>7</sup>

En la provincia de Santiago de Cuba, durante el 2015, se enfrentó un estado de alerta ante el incremento de las enfermedades diarreicas agudas. Entre los afectados, cierto número resultó positivo en el estudio microbiológico especial para el diagnóstico de cólera. Por tal motivo, entre las medidas farmacológicas, tanto terapéuticas como preventivas, ocupó un primer lugar la doxiciclina, antibiótico de amplio espectro perteneciente al grupo de las tetraciclinas semisintéticas.<sup>2,8</sup> Al administrarse el medicamento de forma simultánea a un grupo considerable de individuos, existió mayor probabilidad de encontrar reacciones adversas poco frecuentes o no referidas en la bibliografía médica. Por todo lo anteriormente expuesto se realizó este trabajo, considerado de importancia debido al uso de este fármaco en la actualidad.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo en la Empresa de Servicios Portuarios del Oriente "Guillermón Moncada", de Santiago de Cuba, en noviembre del 2015. El universo estuvo constituido por 91 pacientes que recibieron de forma simultánea tratamiento durante un control de foco de enfermedad diarreica aguda de posible causa colérica. Se trabajó con una muestra de 86 pacientes, quienes dieron su conformidad para participar en la investigación.

Con el propósito de caracterizar los pacientes que presentaron reacciones adversas asociadas al tratamiento quimioprofiláctico con doxiciclina y determinar la relación de causalidad existente entre la administración del medicamento así como la aparición de dichas reacciones, se entrevistó de manera individual a los pacientes que 72 horas antes habían recibido dicho tratamiento en dosis única de 300 mg, de forma simultánea, para cumplir con las medidas durante un control de foco. Se procedió a llenar la planilla de datos previamente confeccionada; además, se aplicó el algoritmo de Karch y Lasagna<sup>9</sup> a los eventos identificados para determinar relación de causalidad.

Teniendo en cuenta la significación clínica se clasificó de la manera que sigue:

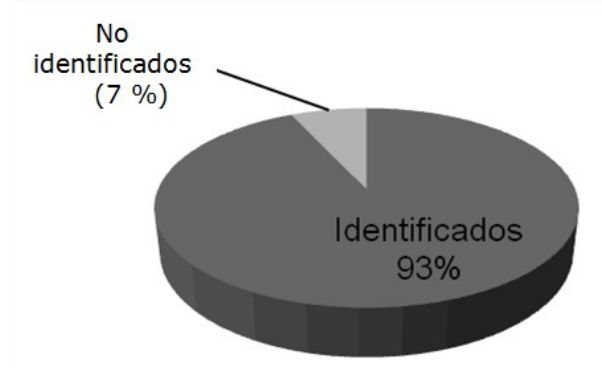
- Mortal: cuando el medicamento provoca la muerte de un individuo.
- Grave: el efecto indeseado amenaza directamente la vida del paciente.
- Moderado: la reacción adversa no amenaza directamente la vida del paciente, pero provoca hospitalización, requiere atención médica de urgencia, prolonga la estadía hospitalaria o determina baja laboral o escolar temporalmente.

- Leve: incluye el resto de los efectos indeseables que no cumplen con las características anteriores.

Para realizar el análisis de la información se empleó el porcentaje.

**RESULTADOS**

En la figura se muestra que 80 pacientes (93,0 %) presentaron reacciones adversas a la doxiciclina. A pesar de que, durante la entrevista, solo 6 (7,0 %) refirieron no presentar ningún efecto indeseable, a las 72 horas de haberse administrado el medicamento; sin embargo, no se pudo excluir la posibilidad de aparición de algunas de estas reacciones en etapa posterior.



**Fig 1.** Pacientes con reacciones adversas a la doxiciclina

La tabla 1 muestra las reacciones adversas encontradas según su frecuencia de aparición, siendo más común el vómito (71,6 %), seguido de las náuseas (48,1 %) y el dolor abdominal (34,5 %); en tanto, el ardor ocular y el sangrado vaginal estuvieron representados por 2 afectados (2,4 %), así como la fotosensibilidad y la ataxia por solo uno (1,2 %).

**Tabla 1.** Reacciones adversas identificadas según frecuencia de aparición

Reacción adversa	Presente		No presente	
	No.	%	No.	%
Vómitos	58	71,6	23	28,3
Náuseas	39	48,1	42	51,8
Dolor abdominal	28	34,5	53	65,4
Mareos	12	14,8	69	85,1
Palpitaciones	7	8,6	74	91,3
Lipotimia	5	6,1	76	93,8
Ardor ocular	2	2,4	79	97,5
Sangrado vaginal	2	2,4	79	97,5
Fotosensibilidad	1	1,2	80	98,7
Ataxia	1	1,2	80	98,7

En la tabla 2 se observa un predominio de las formas leves de presentación en la mayor parte de los síntomas referidos, pues solo 4 pacientes (8,0 %) presentaron vómitos de intensidad moderada y 2 dolor abdominal moderado (7,1 %), uno de ellos con un cuadro de lipotimia con recuperación rápida, pero coincidió en estos casos descritos el ayuno como factor predisponente para esta respuesta a la medicación recibida.

**Tabla 2.** Reacciones adversas según intensidad

Reacción adversa	Leve		Moderada		Severa		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Vómitos	54	93,1	4	6,8			58	100,0
Náuseas	39	100,0					39	100,0
Dolor abdominal	26	92,8	2	7,1			28	100,0
Mareos	12	100,0					12	100,0
Palpitaciones	7	100,0					7	100,0
Lipotimia	4	80,0	1	20,0			5	100,0
Ardor ocular	2	100,0					2	100,0
Sangrado vaginal	2	100,0					2	100,0
Fotosensibilidad	1	100,0					1	100,0
Ataxia	1	100,0					1	100,0
Total	148	95,4	7	4,5			155	100,0

También se halló que 100,0 % de las reacciones adversas fueron no graves debido a que no afectaron la salud de los pacientes (tabla 3).

**Tabla 3.** Reacciones adversas según gravedad

Reacciones adversas	No grave		Grave	
	No.	%	No.	%
Vómitos	58	71,6		
Náuseas	39	48,1		
Dolor abdominal	28	34,5		
Mareos	12	14,8		
Palpitaciones	7	8,6		
Lipotimia	5	6,1		
Ardor ocular	2	2,4		
Sangrado vaginal	2	2,4		
Fotosensibilidad	1	1,2		
Ataxia	1	1,2		
Total	155	100,0		

Al establecer la relación de causalidad de las reacciones adversas (tabla 4), se pudieron establecer como definitivas 65,1 % de aquellas presentadas por los pacientes, lo cual se corresponde con las manifestaciones de la esfera gastrointestinal (dolor abdominal, náuseas y vómitos). En cuanto a las reacciones adversas consideradas como raras, resultaron probables en 2 afectados que notificaron ardor ocular y fotofobia, esto pudiera corresponderse con reacciones de tipo hipersensibilidad; además, se clasificaron como condicionales en 100,0 % de los pacientes que refirieron sangrado vaginal y ataxia.

**Tabla 4.** Reacciones adversas según relación de causalidad

Reacciones adversas	Definitiva		Probable		Posible		Condicional		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Vómitos	38	65,5	12	20,6	8	13,7			58	100,0
Náuseas	35	89,7	4	10,2					39	100,0
Dolor abdominal	26	92,8	2	7,1					28	100,0
Mareos			10	83,3	2	16,6			12	100,0
Palpitaciones					5	71,4	2	28,5	7	100,0
Lipotimia					2	40	3	60,0	5	100,0
Ardor ocular			2	100,0					2	100,0
Sangrado vaginal							2	100,0	2	100,0
Fotosensibilidad			1	100,0					1	100,0
Ataxia							1	100,0	1	100,0
Total	101	65,1	29	18,7	22	14,1	3	1,9	155	100,0

## DISCUSIÓN

Reacción adversa a un medicamento (RAM) es cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco en las dosis normales utilizadas en la especie humana para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica.<sup>9</sup> Un evento adverso se diferencia de una reacción o efecto adverso en que no presupone causalidad. Los informes de estos eventos adversos relatados por los pacientes al médico, requieren un exhaustivo interrogatorio con el objetivo de obtener la mayor información posible que permita adjudicar causalidad y con ello decidir la imputabilidad o la responsabilidad a determinados medicamentos causales de dicho evento adverso. Si se aplican los criterios de imputabilidad se podrá transformar un evento adverso en efecto desfavorable.<sup>10</sup>

Se ha demostrado el uso de doxiciclina en dosis única para brindar profilaxis a sujetos expuestos al cólera en áreas epidémicas.<sup>8,11</sup> La OMS recomienda utilizar dicho medicamento en dosis única,<sup>7</sup> y resulta muy útil el tratamiento de contactos, así como la vigilancia de estos durante 5 días a partir de la última exposición. Ahora bien, no es válida la quimioprofilaxis masiva ni está indicada la inmunización de los contactos.<sup>12</sup>

En la bibliografía consultada se describen efectos indeseables con mayor y menor frecuencia, entre los primeros se encuentran: molestias gastrointestinales, toxicidad del sistema nervioso central (vértigos, mareos e inestabilidad), fotosensibilidad y decoloración de los dientes; entre los segundos, sobrecrecimiento micótico e hipertrofia de la papila lingual manifestada como oscurecimiento o decoloración. También aparecen relacionadas reacciones adversas raras, tales como hipertensión endocraneal benigna, hepatotoxicidad y pancreatitis.<sup>11</sup> Está descrito que la administración endovenosa de estos productos puede originar tromboflebitis y por vía intramuscular, inflamaciones vestibulares (vértigos, mareos, náuseas, vómitos).<sup>12</sup>

Las reacciones adversas sobre el sistema digestivo afectan a casi 40,0 % de los pacientes. Las más frecuentes son diarrea, náusea, vómitos, dolor epigástrico y anorexia. Se observan después de la administración oral y generalmente son menores si el fármaco es ingerido con agua abundante; debe evitarse tomarlo por la noche. Pueden existir molestias abdominales atribuibles a una potencial hepatotoxicidad, con una incidencia de 5,0 %.<sup>8,13</sup> Debido a que virtualmente se absorben por completo, los efectos secundarios en el intestino delgado, en particular de diarrea, son poco frecuentes.<sup>12</sup> Se han notificado casos raros de

esofagitis y ulceraciones esofágicas, pero la mayoría de estos pacientes tomaron las medicinas inmediatamente antes de dormir, cuando lo recomendado es que, después de ingerirla, debe transcurrir al menos una hora antes de acostarse y estar acompañado de la suficiente cantidad de agua.<sup>2</sup>

Pasados unos días de tratamiento por vía oral, la flora intestinal se altera con formas resistentes, esto puede traer aparejado trastornos funcionales, prurito anal e incluso enterocolitis con estado de choque y muerte. De igual manera se han notificado candidiasis orales, rectales o vaginales.<sup>11,12</sup> Se han observado cambios en la coloración de los dientes en niños tratados con tetraciclinas, pero esta reacción adversa también ha sido encontrada en adultos, como resultado de una hipoplasia del esmalte.<sup>14</sup>

Las reacciones adversas hematológicas (anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia y eosinofilia) tienen más probabilidad de ocurrir durante un tratamiento a largo plazo, en estos casos, los pacientes deben ser evaluados a intervalos regulares. La doxiciclina puede producir un aumento de la presión intracraneal, usualmente reversible al discontinuar el tratamiento, pero pueden quedar secuelas permanentes. Se han descrito también erupciones maculopapulares y ocasionalmente las tetraciclinas han estado asociadas al síndrome de Stevens-Johnson (eritema multiforme).<sup>15,16</sup> La dermatitis exfoliativa es poco común y las reacciones de hipersensibilidad, tales como urticaria, además angioneurótico, anafilaxia, púrpura anafilactoide, enfermedad del suero, pericarditis y exacerbación del lupus eritematoso sistémico, también son poco notificadas.<sup>16</sup>

Cuando hay exposición directa al sol, puede producirse fotosensibilidad manifestada por un enrojecimiento de la piel, en especial en personas de tez clara. Paralelamente se han notificado entre los múltiples efectos secundarios de la doxiciclina la fotooncolisis y fotopigmentación de la piel y las uñas (como tríada clásica), en dosis dependiente, con la identificación de un metabolito fototóxico conocido como lumidoxiciclina; razón que induce a recomendar la observación de las medidas de protección debido a la elevada incidencia de la radiación solar ultravioleta, a la cual está expuesta la población de este territorio. Las reacciones de fotosensibilización se deben a una acumulación del fármaco en la piel y pueden iniciarse a los pocos minutos o al cabo de unas horas de su administración; su duración es de 1 o 2 días después de discontinuar el antibiótico. Algunas marcas de formulaciones contienen metabisulfito de sodio, un sulfito puede causar reacciones de tipo alérgicas e incluir síntomas anafilácticos que ponen en peligro la vida, o episodios asmáticos menos severos en ciertas personas susceptibles.<sup>14</sup>

La valoración de la gravedad requiere un estudio individualizado de cada notificación y de la duración e intensidad de la reacción.<sup>3</sup> La causa de los efectos indeseables no es necesariamente el medicamento o el tratamiento; dichos efectos pueden ser leves, moderados o graves.<sup>10</sup> El uso de otros medicamentos puede influir en la aparición de estos efectos por la posibilidad de interacciones farmacológicas, al igual que el grado de sensibilidad al medicamento, aunque estos tienden a ser de forma leve y desaparecer con el transcurso del tiempo.<sup>15</sup> Tampoco se conocen la seguridad y la eficacia de la doxiciclina en los pacientes inmunocomprometidos y se deberá utilizar con precaución.<sup>9</sup>

Para el establecimiento de la relación de causalidad de un fármaco con una determinada RAM, debe contemplarse la secuencia temporal entre los fármacos sospechosos, la aparición del cuadro clínico y la plausibilidad de la relación de causalidad, teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la bibliografía médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento. Resulta indispensable el análisis del desenlace de la reacción después de la retirada del fármaco, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración

o reexposición al medicamento sospechoso y la posibilidad de que la reacción sea una manifestación de la enfermedad de base o se relacione con el motivo de la prescripción del fármaco. También se contempla la posibilidad de información adicional con exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras causas no farmacológicas.<sup>10</sup>

A pesar de que se ha notificado un número importante de reacciones adversas catalogadas como definitivas, en este estudio prevalecieron las leves y no graves, siendo más frecuentes las del aparato gastrointestinal. Esto confirma que continua siendo la doxiciclina un fármaco seguro, utilizado como agente quimioproláctico ante eventos gastrointestinales de etiología colérica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González Valdés LM, Casanova Moreno MC, Pérez Labrador J. Cólera: historia y actualidad. Rev Ciencias Médicas. 2011 [citado 17 Sept 2017]; 15(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-31942011000400025&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-31942011000400025&script=sci_arttext)
2. Pascual Simón JR, Fernández Rodríguez BL. Uso de la doxiciclina en pacientes con enfermedades diarreicas agudas. MEDISAN. 2014 [citado 14 Sept 2017]; 18(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192014000200001&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192014000200001&script=sci_arttext)
3. Estrada Paneque MU, Estrada Vinajera G, Vinajera Torres C. Cólera. Contexto clínico-epidemiológico y social. A propósito del brote epidémico en Granma, Cuba. MULTIMED. 2012 [citado 15 Sept 2017]; 16(4). Disponible en: <http://www.multimedgrm.sld.cu/articulos/2012/v16-4/9.html>
4. Sánchez Lera RM, Pérez Vázquez IA. Cólera: historia de un gran flagelo de la humanidad. Rev Hum Med. 2014 [citado 19 Sept 2017]; 14(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-81202014000200018&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-81202014000200018&lng=es)
5. González Acosta JA, Pentón Depestre R. Cómo tratar el cólera en las gestantes y puérperas. Acta Médica del Centro. 2011 [citado 12 Sept 2017]; 5(1). Disponible en: [http://www.actamedica.sld.cu/r1\\_11/colera.htm](http://www.actamedica.sld.cu/r1_11/colera.htm)
6. Castro AM. Bacteriología médica basada en problemas. 2 ed. México: El Manual Moderno; 2014 [citado 17 Sept 2017]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Ana\\_Castro14/publication/264310930\\_Enfermedades\\_bacterianas\\_del\\_tracto\\_respiratorio\\_superior/links/53d81d100cf2631430c1785c.pdf#page=131](https://www.researchgate.net/profile/Ana_Castro14/publication/264310930_Enfermedades_bacterianas_del_tracto_respiratorio_superior/links/53d81d100cf2631430c1785c.pdf#page=131)
7. Organización Mundial de la Salud. Medicamentos esenciales. 18 ed. Ginebra: OMS; 2013.
8. García Vázquez E, Hernández Torres A, Herrero Martínez JA, Gómez Gómez J. Cólera y otras infecciones del género *Vibrio*. Medicine. 2014 [citado 14 Sept 2017]; 11(56). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541214707760>
9. Moreno A. Efectos adversos de medicamentos. Salud y medicina. 2013 [citado 17 Sept 2017]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/farmacologiabasicafucs/efectos-adversos-de-medicamentos>

10. Guía para determinar la causalidad de RAMS. Invima. 2015 [citado 17 Sept 2017]. Disponible en:  
[https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia\\_alertas/reporte-reacciones/IVC-VIG-GU001.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/reporte-reacciones/IVC-VIG-GU001.pdf)
11. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Escofet Zamora; 2014 [citado 13 Sept 2017]. Disponible en:  
<http://www.escofetzamora.com/html/cast/catalogo/doc/GUIA-2014.pdf>
12. Guyen YN, Baumard S. Antibioticoterapia. Tetraciclinas. Glicilciclinas. En: Tratado de Medicina. Barcelona: Elsevier Masson; 2013 [citado 14 Sept 2017]; 17(1). Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1636541012640677>
13. Galán Sánchez F, de la Rubia F, Caro Gómez N, Rodríguez Iglesias M. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la diarrea del viajero. Medicine. 2016 [citado 17 Sept 2017]; 12(7). Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030454121630004X>
14. Navarrete Dechent CP, Farias L, Sandoval M. Foto-onicólisis y foto-ónico pigmentación inducida por doxiciclina. Piel. 2013; 28(8):506-8.
15. Olmeda Brull CM, Solera Santos J. Profilaxis de las infecciones en viajeros internacionales. Medicine. 2014 [citado 14 Sept 2017]; 11(54). Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541214707619>
16. Doxiciclina. VADEMECUM. 2014 [citado 14 Sept 2017]. Disponible en:  
<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d052.htm>

Recibido: 16 de agosto de 2016.

Aprobado: 25 de diciembre de 2017.

*Leidys Cala Calviño*. Universidad de Ciencias Médicas, avenida de las Américas, entre calles I y E, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba.  
Correo electrónico: [liams@infomed.sld.cu](mailto:liams@infomed.sld.cu)