

Lara García-Álvarez
José Antonio Oteo

Efectos no antimicrobianos de las tetraciclinas

Área de Enfermedades Infecciosas. Hospital San Pedro-Centro de Investigación Biomédica de La Rioja. Logroño

RESUMEN

Las tetraciclinas son un grupo de antibióticos muy usados en la práctica clínica que se han utilizado con diferentes resultados en afecciones en las que no existe un mecanismo infeccioso. Una de las acciones más estudiadas es su capacidad para inhibir las metaloproteasas de matriz (MMPs), enzimas proteolíticas presentes en multitud de procesos patológicos como la oncogénesis y la inflamación. Se ha demostrado que, las tetraciclinas juegan un papel importante en angiogénesis e invasión celular, hecho relacionado con la agresividad tumoral y el potencial metastático de algunas neoplasias. Además, reducen la inflamación en procesos neurológicos, afecciones de las vías aéreas, óseas y cardíacas, así como en diferentes condiciones reumatológicas y dermatológicas. El objeto de esta revisión es hacer una actualización de las acciones biológicas no antimicrobianas de las tetraciclinas e incidir en sus posibilidades terapéuticas en diferentes enfermedades.

Palabras clave: Tetraciclinas, metaloproteasas, cáncer e inflamación.

Nonantimicrobial effects of tetracyclines

ABSTRACT

Tetracyclines are a family of antibiotics very common in clinical practice that have been used in not infectious affections. One of their most studied actions is their ability to inhibit matrix metalloproteinases (MMPs), a group of proteinases that have been implicated in pathological processes as oncogenesis and inflammation. Tetracyclines have been shown to play an important role in malignant angiogenesis and cancer invasion, which is related with tumor aggressiveness and metastatic potential. They also show anti-inflammatory activity in neurological, respiratory, bone and heart diseases, and in rheumatologic and dermatologic processes. The aim of this review is to make an updating about the non antimicrobial actions of tetracyclines, specially their therapeutic applications in different diseases.

Keywords: Tetracyclines, metalloproteinases, cancer and inflammation.

INTRODUCCIÓN

Las tetraciclinas son un grupo de antibióticos descubiertos durante los años 40 de amplio uso en la práctica clínica. Son antibióticos de amplio espectro que muestran actividad frente a gran número de bacterias gramnegativas y positivas, rickettsias, mycoplasmas, chlamidias así como protozoos¹.

Se describieron por primera vez en 1948 como productos naturales de fermentación de *Streptomyces aureofaciens*. El primer miembro del grupo completamente caracterizado, a través de su aislamiento químico y purificación, fue la clortetraciclina en 1954. En 2005, The Food and Drug Administration (FDA) aprobó la tigeciclina, última tetraciclina comercializada y la primera de un nuevo grupo: las glicilciclinas. La tigeciclina se ha desarrollado específicamente por su actividad para el tratamiento de organismos resistentes a otros antimicrobianos y ofrece una nueva opción terapéutica para pacientes con alergias a otros antibióticos^{2,3,4}.

Correspondencia:
Dr. José A. Oteo
Área de Enfermedades Infecciosas
Hospital San Pedro-CIBIR
C/Piqueras 98
26006 Logroño (La Rioja)

Email: jaoteo@riojasalud.es

Las tetraciclinas se pueden clasificar de acuerdo a cuatro apartados: productos naturales de tetraciclinas (clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina), compuestos de segunda generación o compuestos semisintéticos de tetraciclinas (minociclina, doxiciclina, metaciclina), tetraciclinas de tercera generación o gliciliclinas (tigeciclina) y las tetraciclinas químicamente modificadas (CMTs), grupo que comprende al menos 10 análogos (CMT-1 al -10)¹.

El efecto antibiótico de las tetraciclinas ha sido ampliamente estudiado y demostrado a lo largo de los años. Su gran aplicación terapéutica tanto en animales como en el hombre se justifica por las buenas propiedades antimicrobianas reflejadas y por la escasa presencia de efectos adversos graves. Sin embargo, cada vez son más las investigaciones centradas en las aplicaciones fuera del ámbito de la microbiología de estos compuestos. Así, las tetraciclinas poseen efectos anti-inflamatorios y anti-apoptóticos 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 y sus metástasis, enfermedades cardiovasculares y metabólicas, etc)⁵.

El objeto de esta revisión es hacer una actualización de las acciones biológicas de las tetraciclinas diferentes a su actividad antimicrobiana. Así mismo, incidiremos en su posible uso terapéutico en diferentes enfermedades.

ESTRUCTURA QUÍMICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

El nombre de tetraciclinas deriva de que su estructura química es tetracíclica. Contienen un núcleo central de octahidronaftaceno y una gran variedad de grupos funcionales que se unen a los cuatro anillos de la estructura. La estructura más simple que muestra actividad antimicrobiana es la 6-deoxi-6-dimetiltetraciclina (farmacóforo mínimo). El grupo C4 dimetilamino del anillo A confiere las propiedades antibióticas. La modificación química para la eliminación de esta estructura funcional favorece la actividad no antibiótica de estos compuestos y suprime las propiedades antimicrobianas de las tetraciclinas. Esta modificación ha sido usada en la síntesis de las tetraciclinas químicamente modificadas (CMTs)².

La actividad antimicrobiana de las tetraciclinas se debe a la inhibición de la síntesis proteica de las bacterias. Esta acción se desarrolla por bloqueo de la unión del aminoacil ARNt al sitio aceptor (A) del ribosoma bacteriano de 30S, región esencial para la síntesis polipeptídica, mediante la formación reversible de complejos con Mg^{2+} . Este hecho podría constituir una explicación el efecto bacteriostático de estos fármacos.

Las tetraciclinas también se pueden unir a ribosomas eucarióticos aunque no está claro que actúen en ellos inhibiendo la síntesis proteica, sin embargo sí que producen ese efecto inhibitorio en las mitocondrias, que poseen ribosomas susceptibles a tetraciclinas a altas dosis. Es paradójico que no sean tó-

xicas para las células eucariotas. Lo más probable es que las concentraciones alcanzadas para lograr actividad antimicrobiana no sean suficientemente altas como para bloquear la síntesis proteica, aunque inhiban la funcionalidad mitocondrial².

Para interactuar con el ribosoma, las tetraciclinas, necesitan atravesar una o más membranas biológicas tanto en organismos grampositivos como en los negativos. La interacción con cationes metálicos, principalmente Mg^{2+} , mediante la formación de complejos es esencial para llevar a cabo esta misión. El acceso de estos fármacos al periplasma de bacterias gramnegativas ocurre a través de canales de porinas previa formación de complejos tetraciclina-cation cargado positivamente. Una vez en el espacio periplásmico se produce la disociación del complejo cation metálico-fármaco, permitiendo a la tetraciclina la difusión simple para entrar en el citosol, donde se unirá al ribosoma. En bacterias grampositivas la transferencia a través de la membrana citoplasmática ocurre de modo similar^{6,1}.

Los complejos que forman las tetraciclinas con cationes metálicos han sido ampliamente estudiados, sobre todo los que se refieren al Mg^{2+} y al Ca^{2+} . Es probable, que esta afinidad con el Ca^{2+} sea responsable de la fijación de las tetraciclinas a los depósitos de calcio en huesos y dientes, lo que puede provocar deformación e inhibición del desarrollo óseo así como manchas permanentes en el esmalte dental. Es posible que el complejo calcio-tetraciclina pueda estar implicado en ciertas interacciones biológicas como división celular, activación de receptores y reacciones metabólicas como gluconeogénesis y glucogenólisis, síntesis esteroidea y metabolismo de ácidos nucleicos, entre otras. La afinidad de estos fármacos con cationes metálicos también supone una explicación al hecho de que las tetraciclinas, por sus propiedades quelantes, se relacionen con mecanismos de transporte proteico y procesos en los que actúan metales como co-factores enzimáticos (metaloenzimas).² En este ámbito destacan especialmente las metaloproteasas (relacionadas con Zn^{2+} y Ca^{2+}) por su interés en relación con el cáncer y la inflamación.

Las tetraciclinas muestran en su estructura química regiones electro-densas por lo que están implicadas en procesos oxidativos responsables en muchos casos de daño celular.

Esto se debe a la generación de radicales libres de oxígeno y de especies tóxicas de tetraciclina. Se ha demostrado que las tetraciclinas causan daño en membranas celulares, hemolizan eritrocitos, oxidan ácidos grasos y producen fotosensibilidad por estos mecanismos oxidativos. Además poseen la propiedad de sufrir fenómenos de auto-oxidación, en presencia de cationes divalentes (Co^{2+}) y ausencia de luz, que dan lugar a citotoxinas y especies reactivas que contribuyen al daño celular².

Como se puede observar, son muchos los mecanismos en los que están implicados. Esto sugiere que dichos compuestos no sólo se comportan como agentes antimicrobianos sino que también muestran propiedades no antibióticas con diferentes implicaciones terapéuticas.

ACCIONES NO ANTIBIÓTICAS DE LAS TETRACICLINAS

Una de las acciones más estudiadas de las tetraciclinas es su capacidad para inhibir las metaloproteasas de matriz (MMPs). Las MMPs son un grupo de enzimas proteolíticas implicadas en una gran variedad de procesos patológicos⁷. Su presencia en tumores y metástasis así como en procesos inflamatorios, hacen que este grupo enzimático sea objeto de investigación fundamentalmente en el área de la oncología para el desarrollo de nuevos tratamientos.

Las MMPs son una familia de endopetidases zinc- y calcio- dependientes encargadas del remodelado y degradación de la matriz extracelular. Este grupo proteolítico tiene muchas características estructurales y funcionales en común pero pueden diferir tanto en el origen celular como en la especificidad por el sustrato. A modo de ejemplo, las MMPs sintetizadas en células del tejido conectivo están implicadas en procesos fisiológicos de cicatrización y resorción ósea^{7,8}.

Las MMPs se pueden clasificar de acuerdo a tres grupos estructurales distintos: MMPs de tipo membrana (MT-MMPs), MMPs secretadas y MMPs no clasificadas. Dentro de las primeras destacan 4 clases distintas que van desde MT1-MMP a MT4-MMP. Las segundas engloban un grupo más amplio y de acuerdo con su especificidad por el sustrato y con su estructura primaria se distinguen las siguientes: colagenasas tipo I (MMP-1: colagenasa 1, MMP-8: colagenasa 2 y MMP-13: colagenasa 3), colagenasas tipo IV o gelatinasas (MMP-2: gelatinasa A y MMP-9: gelatinasa B) y estromielisinas (MMP-3: estromielisina 1, MMP-7: matrilisina, MMP-10: estromielisina 2, MMP-11: estromielisina 3 y MMP-12: metaloelastasa). De las MMPs no clasificadas podemos destacar: MMP-18 y 19: RAS1-1 y MMP-20: enamelisina^{7,9}.

Las MMPs cuentan, en general, con tres dominios estructurales: un dominio propeptídico, un dominio catalítico que cuenta con una zona altamente conservada de unión al zinc y un dominio hemopexina-like (éste último ausente en MMP-7 (matrilisina)). Las gelatinasas cuentan además con un dominio de unión a gelatina. Mientras que los dos primeros dominios están muy conservados, el tercero muestra una gran variabilidad de unas MMPs a otras⁹. La mayoría de las MMPs son secretadas como zimógenos inactivos y su actividad está regulada por inhibidores tisulares de metaloproteasas (TIMPs)⁹.

TETRACICLINAS, CÁNCER y MMPs

La causa más común de muerte por cáncer se debe al desarrollo de metástasis a partir de un tumor primario. Un proceso metastático cuenta con multitud de mecanismos entre los que se encuentran la rápida proliferación celular en comparación con células normales, una habilidad para evadir sistemas de control, facilidad para formar nuevos vasos (angiogénesis) y la capacidad de adquirir resistencia frente a muchos tratamientos farmacológicos¹⁰. Numerosos estudios han demostrado que los derivados de tetraciclinas son unos de los más po-

tentes inhibidores de la actividad de MMPs lo que sugiere su aplicación para el tratamiento de enfermedades donde están elevadas la actividad y la producción de MMPs.

Las MMPs están implicadas en muchos mecanismos oncogénicos. Son producidas por componentes endoteliales y neoplásicos de tumores, fibroblastos estromales y células inflamatorias que inducen la producción y activación de MMPs, lo cual supone que estén muy expresadas en gran variedad de tumores malignos en comparación con tejidos normales adyacentes. De este modo, las MMPs tienen un papel importante en angiogénesis e invasión celular, hecho que se relaciona con la agresividad tumoral y potencial metastático de algunos cánceres. Normalmente son las colagenasas tipo IV o gelatinasas (A y B, MMP-2 y 9 respectivamente) las que están presentes en altos niveles en tumores altamente agresivos y metástasis, mientras que la expresión de MMP-7 (matrilisina) se asocia a lesiones pre-malignas o primeras etapas tumorales. Junto con niveles elevados de MMPs en tumores también pueden apreciarse bajos niveles de TIMPs. Diversos estudios han demostrado que, en fibroblastos sinoviales de células endoteliales, los mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral α (TNF α) e interleukina-1 α (IL- α) y el promotor tumoral PMA, estimulan la expresión de MMP-1, -3, -8 y -9, hecho que se relaciona con procesos de angiogénesis^{7,10,11,12}.

El mecanismo por el cual las MMPs están implicadas en crecimiento, invasión tumoral y metástasis se debe a que son capaces de degradar la matriz extracelular y la membrana basal permitiendo que las células cancerosas invadan tejido conectivo y vasos sanguíneos. Además, como consecuencia de la degradación de la matriz, se facilita la liberación de factores de crecimiento que favorecen el proceso de crecimiento tumoral⁷.

Las tetraciclinas presentan actividad frente algunas MMPs, pero no frente a todas. Inhiben la actividad de las colagenasas tipo I (MMP-1,8 y 13) de gelatinasas (MMP-2 y 9) y de estromielisina 1 (MMP-3), preferentemente en MMPs de neutrófilos. Las tetraciclinas no sólo inhiben la actividad de las MMPs sino que también impiden su producción. Las tetraciclinas implicadas en esta acción son tanto tetraciclinas clásicas, doxiciclina y minociclina, como tetraciclinas químicamente modificadas (CMTs). El mecanismo de acción por el que actúan a este nivel es múltiple y difiere de aquel relacionado con sus propiedades antimicrobianas. Impiden la producción de MMPs ya que interfieren en la activación proteolítica de pro-MMP. Mediante quelación de zinc en la zona de unión a la enzima, este grupo de fármacos bloquean la actividad de MMPs. Además reducen la expresión de MMPs, las protegen de degradaciones proteolíticas y oxidativas y previenen la activación oxidativa en progelatinasas y procólagenasas latentes^{7,12}. Investigaciones recientes han demostrado que la doxiciclina es más efectiva que la minociclina en la inhibición de MMPs ya que está implicada en la regulación de TIMP-1¹³.

Estudios basados en el mecanismo por el cual las tetraciclinas inhiben la actividad de las MMPs se basan en la quelación de iones calcio y zinc. La investigación de la actividad es-

pecífica de doxiciclina frente a MMPs, realizada por Smith y colaboradores (1999), sugiere que es la unión del fármaco al enzima por el sitio asociado a los iones el que provoca la desestabilización y por tanto altera la conformación de la MMP. MMP-1 resultó ser altamente resistente a la inhibición de doxiciclina en comparación con MMP-13 y -8⁸.

La inhibición de las metástasis y, en particular, de la angiogénesis se ha demostrado con tetraciclinas y CMTs¹⁴. Minociclina, doxiciclina y el CMT COL-3 han demostrado su eficacia en la inhibición de angiogénesis. Diversos estudios *in vitro* usando estimuladores angiogénicos, tales como VEGF (factor de crecimiento de endotelio vascular) y bFGF (factor básico de crecimiento de fibroblastos), demostraron que estas tetraciclinas inhibían la angiogénesis VEGF- y bFGF- inducida mediante inhibición de MMPs (MMP-9, principalmente)^{14,15}. En 2004, Yao y colaboradores¹⁶ propusieron diversas explicaciones al mecanismo por el cual la minociclina inhibe la migración celular. Los efectos de la minociclina en la migración de células musculares lisas inducida por VEGF incluye la inhibición de la transcripción de RNAm de MMP-9 y las actividades proteicas y regulatorias en vías de señalización de PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa) y ERK1/2 (señales extracelulares reguladas por kinasas 1 y 2). PI3K es indispensable en la migración celular mediada por factores de crecimiento y la activación de ERK1/2 media la expresión de MMP-9 inducida por VEGF. Otras explicaciones se basan en la asociación de minociclina al Zn²⁺ y Ca²⁺ de MMP-9 y MMP-2 bloqueando el sitio activo o induciendo cambios conformacionales que hacen a la enzima más susceptible de fragmentación. Además, otra posible explicación podría ser consecuencia de que la minociclina inhibe la óxido nítrico sintasa que activa MMPs y previene la activación de pro-MMP-2 mediante especies oxígeno reactivas o a través de MT1-MMP¹⁶.

Los CMTs carecen de las propiedades antimicrobianas de las tetraciclinas, pero mantienen la actividad colagenolítica. Fueron sintetizadas con la esperanza de evitar las limitaciones asociadas a las formas antimicrobianas de las tetraciclinas. La administración sistémica a largo plazo reduce la incidencia de toxicidad gastrointestinal lo que permite obtener mejores concentraciones plasmáticas. Además, presentan mayor semivida de eliminación lo que supone una menor frecuencia en la administración farmacológica^{7,11}.

El uso y efecto de COL-3 (6-dimetil-6-desoxi-4-dimetilamino tetraciclina), también ha sido estudiado en procesos tumorales. COL-3 (Metastat®) muestra potentes efectos inhibitorios tanto en la producción como en la actividad de MMPs. Esta tetraciclina es una de las más potentes CMTs y su actividad antitumoral se ha verificado tanto *in vitro* como *in vivo*, mostrando una fuerte actividad anti-metastática tras su administración oral^{7,10}. Son muchos los efectos encontrados en esta CMT-3. Es un potente inhibidor selectivo y competitivo de MMP-9 y -2. Inhibe la expresión de MMPs en cánceres de mama y colon, entre otros. También inhibe el crecimiento tumoral y reduce la incidencia de metástasis óseas y de pulmón en experimentos realizados en ratas con cáncer de próstata¹⁰. COL-3 también se muestra inhibidor de la actividad gelatinasa de

neutrófilos activados y demostró efectos apoptóticos y actividad antiproliferativa^{7,11}.

A pesar de que los mecanismos por los cual las tetraciclinas actúan sobre la angiogénesis no están del todo claros, los efectos inhibitorios a este nivel están demostrados y sugieren que las tetraciclinas podrían constituir una posibilidad terapéutica en el tratamiento de enfermedades cancerosas.

TETRACICLINAS E INFLAMACIÓN

Desde 1970 se tiene conocimiento de que las tetraciclinas muestran actividad antiinflamatoria¹⁷. Se ha demostrado que reducen la inflamación en procesos neurológicos, en afecciones de las vías aéreas, en daño renal, en afectaciones óseas, aneurismas aórticos y en una gran variedad de condiciones reumatológicas y dermatológicas.

TETRACICLINAS y ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

La doxiciclina ha sido ampliamente estudiada por sus efectos biológicos en una gran variedad de desórdenes inflamatorios de las vías respiratorias. Los resultados de numerosos estudios sugieren que la doxiciclina podría constituir un tratamiento efectivo en enfermedades como el asma, bronquitis crónicas, bronquiectasias y panbronquiolitis difusas. Los mecanismos por los que al parecer actuaría esta tetraciclina, se basan en la modulación de citoquinas, del remodelado llevado a cabo por MMPs y de la producción de óxido nítrico (NO). Los datos sugieren además que, el uso de doxiciclina en enfermedades pulmonares crónicas, no constituye un problema en la emergencia de resistencias a este fármaco¹⁷.

El NO es un gas producido por las células epiteliales del pulmón y constituye un marcador efectivo en la inflamación de las vías respiratorias donde se muestra elevado. El NO juega un papel importante en el daño tisular que se produce durante los procesos que cursan con inflamación crónica. La doxiciclina reduce la producción de NO mediante una disminución de la estabilización y la expresión del RNAm de iNOS (NO sintasa inducible) y su traducción a la forma activa. Estas conclusiones se llevaron a cabo a partir de un estudio *in vitro* realizado con células epiteliales de pulmón, donde se concluyó que la doxiciclina disminuye la expresión de la proteína p38 MAPK encargada de la estabilización del RNAm de iNOS¹⁷.

Estudios realizados por Gueders y colaboradores (2008) sugieren, en un modelo con ratones, una nueva formulación inhalada de doxiciclina con efectos terapéuticos en el asma. Los resultados muestran que, la administración aerosólica de doxiciclina permite obtener control en la inflamación de las vías respiratorias inducida por alérgenos, la hiperreactividad y el remodelado mediante la modulación de MMPs e interleukinas. Las MMPs se han visto involucradas en muchos procesos inflamatorios como el asma. Niveles elevados de MMP-9 han sido detectados en secreciones bronquiales de pacientes asmáticos. Otras moléculas como citoquinas, Th2 especialmente, y otras

quimiocinas, tienen un papel relevante en la instalación y persistencia de la inflamación en asma. En este estudio, la actividad de las MMPs, en general, está disminuida y en particular la proporción de MMP-9 es menor que la observada en el control. El mecanismo de acción de esta tetraciclina a nivel de las MMPs sigue siendo controvertido y parece actuar de la misma manera que la anteriormente citada. Además, la inhalación de doxiciclina modula la expresión de Th2 y de aumenta la producción de la citoquina antiinflamatoria IL-10. Ésta, parece disminuir la inflamación de las vías aéreas, la deposición de colágeno y el engrosamiento de la matriz por dos mecanismos. Uno indirecto por disminución de células inflamatorias y otro directo por inhibición de la transcripción de MMPs. Además, la disminución de la producción de las citoquinas Th2, IL-5 e IL-13 podría explicar en parte la reducción de la inflamación eosinofílica, la hiperreactividad y la prevención del remodelado. Todos estos datos sugieren que la doxiciclina podría constituir un nuevo tratamiento en el asma¹⁸.

TETRACICLINAS Y ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Son numerosos los estudios que muestran la acción de minociclina en varias enfermedades neurológicas tanto a nivel neuroinflamatorio, neuroprotector como inmunomodulador. Esto se debe a que por su naturaleza lipofílica y su pequeño tamaño, la minociclina, es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y acceder así al cerebro¹⁹. La Minociclina ha demostrado efectos neuroprotectores en modelos experimentales con enfermedad de Parkinson, Alzheimer, Huntington, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica e isquemia cerebral, entre otros.

La acción neuroprotectora se debe a la disminución de la expresión neuronal de caspasa-1 y caspasa-3 así como a la inhibición del citocromo c liberado de la mitocondria. Muchas enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la presencia de muerte neuronal. Uno de los mecanismos por los que se lleva a cabo esta muerte celular se debe al fenómeno de apoptosis. Varios experimentos han demostrado que la minociclina inhibe la apoptosis por este mecanismo caspasa dependiente²⁰.

La acción antiinflamatoria reside en la modulación de la microglía, disminuyendo la proliferación y activación de células microgliales y por tanto, inhibe de la liberación de diferentes quimiocinas, mediadores lipídicos de la inflamación y óxido nítrico y MMPs. Se ha visto que inhibe la producción microglial de interleukina (IL)-1 β , factor de necrosis tumoral (TNF)- α e IL-6, las cuales muestran importancia en la supervivencia neuronal. La minociclina inhibe moléculas como COX-2, iNOS, P38 MAPK y NADPH-oxidasa. Además, altera la activación de células inmunitarias mediante la inhibición de la trans migración de linfocitos T^{20,19}.

Es posible que el efecto beneficioso de la utilización de doxiciclina durante largos periodos, que se observa en pacientes afectados de dudosas formas de neuroborreliosis (enfermedad de Lyme), se deban a estos efectos antiinflamatorios y no a su acción directa frente a *Borrelia burgdorferi*.

TETRACICLINAS, METABOLISMO ÓSEO Y ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Las tetraciclinas y sus análogos (CMTs) muestran actividad sobre el metabolismo óseo. Este hecho supone un gran potencial en el tratamiento de enfermedades óseas en las que aparece una gran actividad colagenolítica, tales como artritis y periodontitis (en las manifestaciones asociadas a la inflamación y destrucción ósea tras la infección)²¹. Además, estos fármacos muestran potencial terapéutico en el manejo de enfermedades metabólicas que afectan a la homeostasia ósea¹³. El uso de doxiciclina a dosis menores que las necesarias para su actividad antimicrobiana, se ha estudiado para demostrar sus efectos en la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas y en estudios realizados en ratas para prevenir la resorción ósea inflamatoria^{22,23}.

Las tetraciclinas y los CMTs son efectivos en la inhibición de la resorción ósea no sólo por sus propiedades anti-MMPs sino también por inducir apoptosis e inhibir las acciones de los osteoclastos. CMT-3 y CMT-8, análogos no antibióticos de doxiciclina y minociclina respectivamente, inducen apoptosis de osteoclastos e inhiben osteoclastogénesis independientemente de su acción inhibitoria frente a MMPs o de las acciones mediadas por las células osteoblásticas en estudios in vitro²⁴. Son muchos los parámetros en los que, las tetraciclinas y CMTs, afectan en las funciones de los osteoclastos: alteran en la concentración intracelular de calcio y a nivel de su receptor, inhiben la actividad gelatinasa, inducen muerte celular, disminuyen la secreción de catepsinas y de ácido, etc.^{13,21,24}.

Actualmente, la minociclina está usándose para el tratamiento de enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide²⁰.

Lo anteriormente expresado para explicar los efectos beneficiosos observados en pacientes afectados de neuroborreliosis puede ser aplicado para explicar la mejoría que experimentan en los signos y síntomas osteomusculares algunos pacientes afectados de "enfermedad Lyme crónica".

TETRACICLINAS Y AFECCIONES CARDIOVASCULARES

Las tetraciclinas han mostrado efecto cardioprotector. Su uso terapéutico ha abarcado problemas cardíacos como infarto agudo de miocardio o aneurisma aórtico. El mecanismo por el que actúan se relaciona con la inhibición a nivel de las MMPs y la serin-proteasa plasmina. El aneurisma aórtico se asocia con la actividad de MMPs, con MMP-2 y -9 principalmente. Existen datos que sugieren que bajas dosis de tetraciclina protegen de la isquemia miocárdica causante del infarto. Además, la doxiciclina inhibe la plasmina, lo que contribuye a reducir la muerte de los miocitos. Este hecho, supone una ventaja en el tratamiento de pacientes infartados^{13,25}.

MISCELANEA

Existe un gran número de afecciones dermatológicas y de otra índole que se detallan en la tabla 1 y en la referencia asociada en las que se han empleado las tetraciclinas con diferentes resultados que no se detallan por motivos de espacio.

Tabla 1		Uso de tetraciclinas en afecciones no-infecciosas	
ENFERMEDAD		ENFERMEDAD	
Dermatológicas: 5, 27, 29, 32-35		Neurológicas: 20, 30, 31, 40	
• Hidradenitis supurativa		• Esclerosis múltiple	
• Pioderma gangrenoso		• Esclerosis lateral amiotrófica	
• Síndrome de Sweet		• Isquemia	
• Pitiriasis liquenoide crónica		• Enfermedad de Alzheimer	
• Rosácea		• Enfermedad de Parkinson	
• Sarcoidosis		• Enfermedad de Huntington	
• Sarcoma de Kaposi			
• Dermatitis bullosas		Óseas: 5, 12, 13, 21-24, 28, 37, 38, 39, 41	
Cáncer-metástasis: 5, 7, 10-12, 14-16, 28, 40		• Artritis reumatoide	
Respiratorias: 17, 18		• Periodontitis	
• Asma		• Osteoporosis	
• Bronquitis crónicas		Cardiovasculares: 5, 25	
• Bronquiectasias		• Infarto agudo de miocardio	
• Panbronquiolitis difusas		• Aneurisma aórtico abdominal	
Reumatológicas: 5		Renales: 36	
• Esclerosis sistémica (escleroderma)		• Isquemia renal	
• Artritis reumatoide			
Metabólicas: 13, 26, 28			
• Diabetes			

BIBLIOGRAFÍA

1. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001; 65:232-260.
2. Nelson M.L. Chemical and biological dynamics of tetracyclines. *Adv Dent Res* 1998; 12:5-11.
3. Kasbekar N. Tigecycline: A new glycylicycline antimicrobial agent. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63:1235-1243.
4. Garrelts JC, Schroeder T. Tigecycline: place in therapy and important considerations. *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63:1233.
5. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:258-265.
6. Zakeri B, Wright GD. Chemical biology of tetracycline antibiotics. *Biochem Cell Biol* 2008; 86:124-136.
7. Hidalgo M, Eckhardt SG. Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:178-193.
8. Smith GN Jr, Mickler EA, Hasty KA, Brandt KD. Specificity of inhibition of matrix metalloproteinase activity by doxycycline: relationship to structure of the enzyme. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1140-1146.
9. Collen A, Hanemaaijer R, Lupu F, Quax PH, van Lent N, Grimbergen J, et al. Membrane-type matrix metalloproteinase-mediated angiogenesis in a fibrin-collagen matrix. *Blood* 2003; 101:1810-1817.
10. Lokeshwar BL, Selzer MG, Zhu BQ, Block NL, Golub LM. Inhibition of cell proliferation, invasion, tumor growth and metastasis by an oral non-antimicrobial tetracycline analog (COL-3) in a metastatic prostate cancer model. *Int J Cancer* 2002; 98:297-309.
11. Syed S, Takimoto C, Hidalgo M, Rizzo J, Kuhn JG, Hammond LA, et al. A phase I and pharmacokinetic study of Col-3 (Metastat), an oral tetracycline derivative with potent matrix metalloproteinase and antitumor properties. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6512-6521.
12. Hanemaaijer R, Visser H, Koolwijk P, Sorsa T, Salo T, Golub LM, et al. Inhibition of MMP synthesis by doxycycline and chemically modified tetracyclines (CMTs) in human endothelial cells. *Adv Dent Res* 1998; 12:114-8.
13. Soory M. A role for non-antimicrobial actions of tetracyclines in combating oxidative stress in periodontal and metabolic diseases: a literature review. *Open Dent J* 2008; 2:5-12.
14. Fife RS, Sledge GW Jr, Sissons S, Zerler B. Effects of tetracyclines on angiogenesis in vitro. *Cancer Lett* 2000; 153:75-8.
15. Tamargo RJ, Bok RA, Brem H. Angiogenesis inhibition by minocycline. *Cancer Res* 1991; 51:672-675.
16. Yao JS, Chen Y, Zhai W, Xu K, Young WL, Yang GY. Minocycline exerts multiple inhibitory effects on vascular endothelial growth factor-induced smooth muscle cell migration: the role of ERK1/2, PI3K, and matrix metalloproteinases. *Circ Res* 2004; 95:364-371.
17. Hoyt JC, Ballering J, Numanami H, Hayden JM, Robbins RA. Doxycycline modulates nitric oxide production in murine lung epithelial cells. *J Immunol* 2006; 176:567-572.
18. Gueders MM, Bertholet P, Perin F, Rocks N, Maree R, Botta V, et al. A novel formulation of inhaled doxycycline reduces allergen-induced inflammation, hyperresponsiveness and remodeling by matrix metalloproteinases and cytokines modulation in a mouse model of asthma. *Biochem Pharmacol* 2008; 75:514-526.
19. Kielian T, Esen N, Liu S, Phulwani NK, Syed MM, Phillips N, et al. Minocycline modulates neuroinflammation independently of its antimicrobial activity in staphylococcus aureus-induced brain abscess. *Am J Pathol* 2007; 171:1199-214.
20. Kim HS, Suh YH. Minocycline and neurodegenerative diseases. *Behav Brain Res* 2009; 196:168-179.
21. Vernillo AT, Rifkin BR. Effects of tetracyclines on bone metabolism. *Adv Dent Res* 1998; 12:56-62.
22. Payne JB, Stoner JA, Nummikoski PV, Reinhardt RA, Goren AD, Wolff MS, et al. Subantimicrobial dose doxycycline effects on alveolar bone loss in post-menopausal women. *J Clin Periodontol* 2007; 34:776-787.
23. Bezerra MM, Brito GA, Ribeiro RA, Rocha FA. Low-dose doxycycline prevents inflammatory bone resorption in rats. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35:613-616.
24. Holmes SG, Still K, Buttle DJ, Bishop NJ, Grabowski PS. Chemically modified tetracyclines act through multiple mechanisms directly on osteoclast precursors. *Bone* 2004; 35:471-478.
25. Franklin IJ, Harley SL, Greenhalgh RM, Powell JT. Uptake of tetracycline by aortic aneurysm wall and its effect on inflammation and proteolysis. *Br J Surg* 1999; 86:771-775.
26. Ryan ME, Ramamurthy NS, Golub LM. Tetracyclines inhibit protein glycation in experimental diabetes. *Adv Dent Res* 1998; 12:152-158.
27. Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:971-974.
28. Golub LM, Lee HM, Ryan ME, Giannobile WV, Payne J, Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res* 1998; 12:12-26.
29. Joshi RK, Atukorala DN, Abanmi A, al Khamis O, Haleem A. Successful treatment of Sweet's syndrome with doxycycline. *Br J Dermatol* 1993; 128:584-6.
30. Tikka T, Fiebich BL, Goldsteins G, Keinänen R, Koistinaho J. Minocycline, a tetracycline derivative, is neuroprotective against excitotoxicity by inhibiting activation and proliferation of microglia. *J Neurosci* 2001; 21:2580-2588.
31. Tikka TM, Koistinaho JE. Minocycline provides neuroprotection against N-methyl-D-aspartate neurotoxicity by inhibiting microglia. *J Immunol* 2001; 166:7527-7533.
32. Bachelez H, Senet P, Cadranet J, Kaoukhov A, Dubertret L. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001; 137:69-73.
33. Miyazaki E, Ando M, Fukami T, Nureki S, Eishi Y, Kumamoto T. Minocycline for the treatment of sarcoidosis: is the mechanism of action immunomodulating or antimicrobial effect? *Clin Rheumatol* 2008; 27:1195-1197.
34. Cianfrocca M, Cooley TP, Lee JY, Rudek MA, Scadden DT, Ratner L, et al. Matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: a phase I AIDS malignancy consortium study. *J Clin Oncol* 2002; 20:153-159.
35. Loo WJ, Kirtschig G, Wojnarowska F. Minocycline as a therapeutic

- tic option in bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26:376-379.
36. Kelly KJ, Sutton TA, Weathered N, Ray N, Caldwell EJ, Plotkin Z, et al. Minocycline inhibits apoptosis and inflammation in a rat model of ischemic renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287:F760-6.
 37. Sewell KL, Breedveld F, Furrie E, O'Brien J, Brinckerhoff C, Dyne-sius-Trentham R, et al. The effect of minocycline in rat models of inflammatory arthritis: correlation of arthritis suppression with enhanced T cell calcium flux. *Cell Immunol* 1996;167:195-204.
 38. Tilley BC, Alarcón GS, Heyse SP, Trentham DE, Neuner R, Kaplan DA, et al. Minocycline in rheumatoid arthritis. A 48-week, double-blind, placebo-controlled trial. MIRA Trial Group. *Ann Intern Med* 1995; 122:81-89.
 39. Amin AR, Attur MG, Thakker GD, Patel PD, Vyas PR, Patel RN, et al. A novel mechanism of action of tetracyclines: effects on nitric oxide synthases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:14014-14019.
 40. Yong VW, Zabad RK, Agrawal S, Goncalves Dasilva A, Metz LM. Elevation of matrix metalloproteinases (MMPs) in multiple sclerosis and impact of immunomodulators. *J Neurol Sci* 2007; 259:79-84.
 41. O'Dell JR, Elliott JR, Mallek JA, Mikuls TR, Weaver CA, Glickstein S, et al. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: doxycycline plus methotrexate versus methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2006; 54:621-627.