
Cloranfenicol: un aliado olvidado, revisión bibliográfica.

Chloramphenicol: a forgotten ally, bibliographic review.

Luis Oscar Vulgarin Martínez*

RESUMEN

El cloranfenicol es un antimicrobiano cuyo mecanismo de acción radica en la inhibición de la síntesis proteica bacteriana y posee un amplio espectro de acción. La dosificación en adultos y niños está dada no sólo por peso en kilos sino por la edad cronológica, en especial en estos últimos. Su uso actualmente está limitado a la salmonellosis tífica; pero tiene otras aplicaciones como en la meningitis por meningococo, en especial en los pacientes alérgicos a los betalactámicos. Sus reacciones adversas como la aplasia medular y el síndrome del niño gris, se presentan en 1 por 30.000 y 1 por 70.000 pacientes respectivamente; siendo causadas por idiosincrasia y por el uso de dosis superiores a los rangos terapéuticos.

Palabras clave: Cloranfenicol. Bactericida. Bacteriostático. Reacciones adversas.

SUMMARY

Chloramphenicol is a bacterostatic agent it inhibits bacterial protein synthesis and it has a wide spectrum activity. The dosage in adults and children depends not only on weight but on chronological age. Its use is limited to salmonella typhi but can also be used for Meningococcal Meningitis in patients who are allergic to beta lactamics. The adverse reaction are bone marrow depression and the Gray Baby Syndrome present in 1/ 30.000 and 1 / 70.000 respectively which have idiosyncratic cause and also from use of high doses.

Kew words: Chloramphenicol. Bactericidal. Bacteriostatic. Adverse effect.

Introducción

Fue descubierto en 1947 al obtenerse del hongo streptomyces venezuelae, teniendo al poco tiempo gran utilidad y eficacia para el tratamiento de la fiebre tifoidea hecho comprobado por woodward^{1,4,9}.

Hoy se lo sintetiza químicamente siendo un derivado del ácido di cloroacético; está conformado por un grupo propanodiol que le confiere actividad antiinfecciosa con una cadena dicloroacetamida y un grupo benceno así como un grupo nitro, en posición para del anillo bencénico^{3,10}. En la actualidad la aplicación del cloranfenicol es limitada ya que ha sido desplazado por otros antimicrobianos, por las reacciones adversas que puede producir creando desconfianza su uso, en especial por los médicos pediatras en razón de que induce al síndrome del niño gris. El objetivo de este trabajo es conocer sus ventajas y contraindicaciones.

Mecanismo de acción

Interfiere en la síntesis de proteínas bacterianas a través de la inhibición de la unión con la subunidad ribosomal 50 s en organismos susceptibles ya que se extiende a través de la membrana celular de las bacterias por difusión facilitada y a nivel del citoplasma bacteriano actúa impidiendo la formación del complejo aminoácido – ribonucleico del RNA de transferencia del ribosoma a nivel de la cadena polipeptídica naciente del citado aminoácido produciendo la inhibición de la peptidiltransferasa y en consecuencia la formación de péptido y de la síntesis proteica bacteriana.

Acción sobre el organismo

La selectividad del cloranfenicol para deprimir la síntesis proteica en la bacteria y no en el organismo huésped, se debe a que las células de este último

posee un ribosoma subunidad 80 en vez de una subunidad 70 bacteriano así como una subunidad de 60 en vez de una subunidad 50 y el cloranfenicol no se une a la subunidad 60, de los mamíferos sin embargo en células en proliferación activa (sistema hematopoyético) puede deprimir la síntesis proteica lo que explica la acción tóxica del antimicrobiano sobre dicho sistema^{2,12,15}.

Espectro de acción

La acción del cloranfenicol abarca bacterias gram. positivas como gram. negativas presentando distintos porcentajes de sensibilidad a su concentración terapéutica de 15 a 25 ug/ml., cuadro 1^{1,4,30}.

Cuadro 1

| | |
|-------------------------------|---|
| Cocos gram. positivos | Estreptococo hemolítico beta (75%) Enterococo (50%) Neumococo (100%) Estafilococo aureus (55 %) |
| Bacilo gram. positivo | Bacilo anthracis (75%) Clostridium (33%) Corynebacterium diphtheriae (58%) A. israelii A. naeslundii Actinomyces (70 a 85%) A. viscosus A. odontolyticus A. meyeri A. Gerencseriae |
| Cocos Gram. negativos | Meningococo (90%) Gonococo (80%) Pasteurella multocida (75%) |
| Bacilo Gram. negativos | Brucella (70%) Shigella (75%) Salmonella (88%) Bacteroides fragilis (98%) E. coli (95%) Bordetella pertussis (75%) Haemophilus influenzae (82%) Enterobacter aerogenes (72%) Proteus mirabilis (90%) Vibrio cholerae (79%) Serratia marcescens (33%) Yersenia pestis (75%) Klebsiella pneumoniae (75%) Moraxella lacunata (75%) Francisella tularensis (72%) Pseudomonas pseudomallei (100%) |
| Espiroquetas | Borrelia (77%) Treponema pallidum (33%) |
| Rickettsias: | R. Prowazekii (55 a 75%) R. rickettsii R. Typhi |
| | Mycoplasma pneumoniae (70%) Chlamydia psittaci (70%) ^{1,4,30} . |

Fuente: Arias A. Enfermedades infecciosas. 5ta ed. Mc. Graw Hill Interamericana, México DF. 602, 2003.

Farmacocinética

Se absorbe rápida y completamente en el tracto digestivo, presentando niveles terapéuticos de 15 a 25ug/ml; presentándose en sangre dentro de los primeros 30 minutos de la ingestión, teniendo una vida media de 4 a 6 horas y una eliminación total después de 10 a 20 horas luego de una sola dosis^{6,13,24}.

El volumen de distribución es de 0.6 litros por kg. de peso, estando ligado a las proteínas un 45 a 60% del principio activo²⁵.

Se distribuye ampliamente en líquidos corporales (pericardio, pleural, peritoneal, humor acuoso y líquido cefalorraquídeo) y órganos (hígado, riñón y corazón) debido a su gran liposolubilidad y al pequeño tamaño molecular; cruza la placenta presentando en la circulación fetal una concentración de un 30 a 80 % de las obtenidas en la madre^{12,22}.

Se elimina por metabolismo hepático inactivándose fundamentalmente por conjugación con ácido glucurónico y una pequeña parte por hidrólisis con formación de arilaminas; menos del 10 % del fármaco activo se recupera en orina, obteniéndose concentraciones que podrían ser suficientes para el tratamiento de infecciones urinarias producidas por microorganismos sensibles^{23,29}. En los neonatos el porcentaje de excreción del fármaco a nivel renal es del 20 al 50 %, presentando una vida media de 9 a 27 horas, produciéndose niveles sanguíneos de cloranfenicol libre más elevados y prolongados^{8,28}.

Presentaciones farmacológicas

Es de anotar que el conocer la presentación farmacológica de un producto nos permite conocer su mejor utilidad.

Presentaciones orales:

Esterificado: palmitato de cloranfenicol que tiene los mismos efectos que la base, se administra por la boca dando lugar al fármaco libre mediante una lipasa pancreática; su absorción no se altera en presencia de diarrea ni por contenido gástrico o por la administración de alimentos.

No esterificado: se puede usar en recién nacidos y en patologías gastrointestinales así como en pacientes con déficit de lipasa pancreática.

Presentaciones parenterales:

Succinato sódico: se usa para administración por vía intravenosa y se hidroliza inicialmente en plasma, hígado, pulmones y riñones^{12,27}.

Indicaciones

- Salmonelosis tífica.
- Infecciones con cepas de *H. influenzae* productoras de beta lactamasa.
- Infecciones meningéas por *S. neumoniae* (neumococo), *H. influenzae*, meningococo y anaerobios, siendo antes de la aparición de las cefalosporinas de III generación, la primera elección en estos cuadros clínicos y en pacientes alérgicos a los betalactámicos por un mínimo de 10 días.
- Pacientes con fibrosis quística que presenten alergia a los betalactámicos.
- Infecciones graves por Rickettsias como sustituto a la tetraciclina, 1g iv cada 6 horas por 14 días.
- Uso tópico en infecciones oculares no se debe aplicar por más de 10 días siendo su indicación infecciones bacterianas del segmento anterior del ojo, profilaxis pre y postoperatoria así como lavado profiláctico y terapéutico de los conductos lagrimales.
- Neumonía por aspiración^{7,18,21,26}.

Combinaciones con otros antimicrobianos

La combinación de bactericida en fase dependiente con bacteriostático es en la mayoría de los casos antagónico; la acción del cloranfenicol principalmente es bacteriostática aunque en ciertos casos puede bactericida dependiendo de la concentración en que actúe (cuadro 2)^{14,16}.

Cuadro 2

| | | |
|------------------------|--|--|
| Bactericida | H. influenzae Meningococo Neumococo | |
| Bacteriostático | E. coli Klebsiella pneumoniae Serratia marcescens Enterobacter Salmonella | Shigella Gonococo Estafilococo aureus Streptococo beta hemolítico ^{14,16} |

Fuente: Díaz C. Infectología clínica 5ta ed, manual moderno, Bogotá-Colombia 703, 2004.

En nuestro medio es costumbre combinar las penicilinas y sus diversos derivados, pero al hacerlo con el cloranfenicol, tendrá una limitada utilidad por el efecto antagónico siendo las combinaciones válidas usar cloranfenicol con fosfomicina en el tratamiento de salmonella tífica, así como la estreptomycin con el cloranfenicol, para el tratamiento de la brucelosis¹⁷.

Dosis en pediatría

Tenemos que la dosificación del cloranfenicol no depende sólo del peso sino también de la edad cronológica; así tenemos:

Dosis de carga: 20mg/kg. iv luego pasamos a la dosis de mantenimiento que se administra 12 horas después de la dosis de carga que es:

Menor de 2000 gramos de peso y 0 a 7 días: 25mg/kg./día iv.

Menor de 2000 gramos de peso y mayor de 7 días: 25mg/kg./día iv.

Mayor de 2000 gramos de peso y 0 a 7 días: 25mg/kg./día iv.

Mayor de 2000 gramos de peso y mayor de 7 días: 25mg/kg./día iv.

Este esquema se lo utiliza durante el primer mes de vida ya que en lactantes y en niños la dosificación es de 50 a 100mg./kg./día, dividida cada 6 horas tanto por vía oral como parenteral^{8,17,18}.

Dosis en adultos

Es prácticamente la misma dosis de lactantes y niños 50 a 100mg/kg./día, fraccionada cada 6 horas, tanto por vía oral como parenteral. En adultos también se puede administrar por venoclisis continua; así tenemos 2 esquemas:

a.- 1 a 2 gramos disueltos en 500 ml de dextrosa o de cloruro de sodio isotónico en administración única (2mg = 1ml).

b.- 1 gramo disueltos en 1000 ml de dextrosa o de cloruro de sodio isotónico en administración única (1 MG = 1ml).

Es necesario tener en cuenta que 1g. de cloranfenicol equivale a 82,25mEq/ 1 de sodio, cuando se lo utiliza en pacientes con restricciones de este electrolito^{20,25}.

Vía tópica

Infecciones oculares bacterianas de córnea y de conjuntiva, tales como:

- a.- Conjuntivitis microbianas agudas y crónicas
- b.- Queratitis
- c.- Infecciones microbianas de las vías lacrimales
- d.- Blefaritis.

Infecciones intraoculares heridas tanto quirúrgicas como traumáticas, ya que el cloranfenicol tiene una buena penetración.

Dosis

Frasco gotero al 1%: 1 gota cada 2 a 6 horas por 5 a 7 días y después de la curación aparente por 48 horas más.

Ungüento oftálmico al 1%: 1 cm³ cada 6 horas por 5 a 7 días.

Espectro

E. coli
H.influenzae
S. aureus
St hemolyticus
Moraxella lacunata (bacilo Morax – axurfeld)^{20,30}.

La administración oral como parenteral permite obtener niveles en sangre de 15 a 25ug/ml. a dosis ya mencionadas así tenemos:

Dosis de ataque:

Meningitis: 15 a 25ug/ml.
Otras infecciones: 10 a 20ug/ml.

Dosis de mantenimiento:

Meningitis: 5 a 15 ug/ml
Otras infecciones: 5 a 10 ug/ml^{12,16}.

En los pacientes con insuficiencia renal, el cloranfenicol no es eficaz en las infecciones urinarias cuando el índice de filtración glomerular es menor de 40ml por minuto; presentando una vida media de 3 a 7 horas pudiendo prolongarse más cuando coexiste un deterioro de la función hepática^{6,13,19}.

La suplementación con dosis adicionales de cloranfenicol en las pacientes renales dializados no es necesaria si son sometidos a diálisis peritoneal, mientras en pacientes con hemodiálisis si es necesario dar una dosis extra una hora después del procedimiento^{6,24}.

En los pacientes con insuficiencia hepática el nivel terapéutico ideal es menor a los 20ug/ml; es de anotar que en los cirróticos sometidos a hemodiálisis también necesitan de una dosis de suplementación después de cada sesión^{6,24}.

A continuación tenemos algunos esquemas terapéuticos para determinados cuadros infecciosos.

Fiebre tifoidea: 50 a 100mg/kg./día vo o iv dividido cada 6 horas por 14 días.

Haemophilus influenza: meningitis: 100mg/kg./día iv, fraccionado cada 6 horas; luego pasar a vía oral 75mg/kg./día, dividido para cada 6 horas por 2 semanas.

Brucelosis: 50mg/kg./día, vía oral, administrado cada 6 horas, por 2 semanas siendo conveniente asociarlo con estreptomycin para evitar recaídas frecuentes.

Yersinia pestis: dosis inicial 25mg/kg. iv luego 60mg/kg./día dividido para 4 dosis iv por 3 días luego pasar a vía oral por 10 días.

Shigella: 50mg/kg./día, vía oral, cuando fracasa el clotrimoxazol y la ampicilina.

Vibrio Cholerae: 50mg/kg./día, vía oral, por 7 días.

Bordetella pertusis: sólo en casos graves 100mg/kg./día, vía oral, por 7 a 10 días.

Rickettsias: 50 a 100mg/kg./día, vía oral, pudiendo terminar el tratamiento a las 48 horas de haberse producido la apirexia.

Chlamydia psittasi: 50mg/kg./día, vía oral, por 5 a 7 días^{12,15,17,24}.

Interacciones

El cloranfenicol puede producir reacciones al combinarse con otros fármacos.

- a. Disminuye la acción de los quimioterapéuticos antineoplásicos como la ciclofosfamida.
- b. El paracetamol y la cimetidina puede inhibir el metabolismo del cloranfenicol aumentando su concentración.
- c. La carbamazepina disminuye la concentración de cloranfenicol.
- d. La fenitoina disminuye su metabolismo por inhibición de la actividad enzimática de los microsomas hepáticos, produciendo aumento del nivel del anticonvulsivante.
- e. El fenobarbital disminuye los niveles séricos del cloranfenicol por acción de la síntesis hepática de glucoroniltransferasa.
- f. La rifampicina disminuye los niveles séricos del cloranfenicol.
- g. Alarga la vida media de los hipoglucemiantes orales (sulfanilureas) produciendo una hipoglicemia severa.
- h. Antagoniza las drogas hemáticas (hierro, vitamina B12, ácido fólico).
- i. Puede incrementar la acción de los anticoagulantes orales tipo warfarina.
- j. Puede antagonizar la acción bacteriana de las penicilinas (no debe asociarse)^{1,5,12,20}.

Es de anotar que el cloranfenicol asociado al alcohol produce una reacción tipo disulfiram³.

Además, un tratamiento precoz con cloranfenicol, puede demorar la aparición de los anticuerpos en la reacción de widal, dando falsos negativos¹³.

Contraindicaciones

- a. En infecciones triaviales como resfriados así como profiláctico de enfermedades bacterianas de la orofaringe.
- b. Hipersensibilidad al fármaco.
- c. Recién nacidos y prematuros.
- d. Insuficientes hepáticos graves.
- e. Depresión de médula ósea.
- f. Embarazo.
- g. Lactancia^{20,30}.

Advertencias para el paciente

- a. Tómese 1 hora antes o 2 horas después de los alimentos.
- b. Si se presentan molestias gastrointestinales habrá que ingerirse con los alimentos.
- c. Realizarse estudios sanguíneos periódicos cada 48 a 72 horas monitorizando la fórmula diferencial, plaquetas y reticulocitos.
- d. Por vía tópica oftálmica no se aplica por más de 10 días; hace que se retarde la curación corneal y provoca dolor facial.
- e. En pacientes diabéticos se puede presentar resultados falsos positivos de glucosuria^{1,12}.

Mecanismo de resistencia

Está dado por 2 mecanismos:

1. **Extra cromosómico o enzimático:** producido por enzimas inactivadoras, como las acetiltransferasa, la cual acetila la molécula del cloranfenicol impidiendo la unión del fármaco con los ribosomas bacterianos, y que habitualmente está codificado por genes presentes en plásmidos.
2. **Cromosómicos:** la pérdida de la porción **OMPF** a nivel del cromosoma bacteriano produce mutaciones que causarán impermeabilidad en la pared bacteriana que daría como resultado que la difusión del cloranfenicol no se produzca^{19,23,30}.

Reacciones adversas:

Trataremos de las más comunes hasta las más raras, siendo las digestivas las más comunes:

- a. Estomatitis, glositis
- b. Náuseas
- c. Vómitos
- d. Diarrea
- e. Prurito anal
- f. Infecciones sobreañadidas por microorganismos oportunistas especialmente por candidas.
- g. Hemorragias gastrointestinales por disminución de la síntesis de vitamina K por alteración de la flora intestinal^{1,19,30}.

Reacciones hemáticas: este medicamento ocasiona vacuolización citoplasmática de los proeritoblastos o sea de las células primitivas precursoras de los eritrocitos, resultando así la supresión de la eritropoyesis, produciéndose reacciones idiosincrásicas, las cuales pueden ser:

Reversibles: presentándose supresión de la médula ósea en relación con la dosis, siendo una reacción inmediata con concentraciones mayores a 25ug/l. Se manifiesta por anemia acompañada o no de granulocitopenia y/o trombocitopenia, más disminución de los reticulocitos con aumento del hierro sérico.

La depresión de médula se puede prevenir si no se administra más de 2 gramos por día de cloranfenicol durante 14 días^{12,16,20}.

Irreversible: no está en relación con la dosis; se considera como un fenómeno irreversible (80% de mortalidad), idiosincrásico de origen genético, produciéndose aplasia medular en 1 de cada 30.000 pacientes, siendo una reacción retardada, acompañándose de pancitopenia, debilidad, hemorragias, anemia y ausencia de reticulocitos. Se deben controlar los niveles pico (1 hora después de la infusión) y cada 48 a 72 horas con un máximo ideal menor a los 25ug/ml.^{11,16,19,20,30}.

Síndrome del bebé gris: Se produce con niveles mayores de 50ug/ml. Durante las primeras 48 horas de instaurado el tratamiento con cloranfenicol. Presentando signos tempranos como la hiperamonemia (vómito, rechazo a la succión) así como acidosis metabólica; otros signos son distensión abdominal, hipotonía, color gris en la piel en forma progresiva, así como colapso circulatorio, produciéndose la muerte en un lapso de pocas horas (menos de 24 horas); su tratamiento se basa en dar soporte vital así como la hemofiltración^{1,2,7,8}.

Las reacciones más raras: *Reacciones de hipersensibilidad:* que se manifiestan por fiebre, erupciones cutáneas tipo vesiculares o máculopapulares, edema angioneurótico y espasmos bronquiales (hipersensibilidad tipo 1 y 4)^{12,30}.

Reacciones neurotóxicas: se presentan en tratamientos prolongados, siendo reversible al suspender el tratamiento y se caracteriza por cefalea, depresión, confusión, delirio, neuritis tanto periférica como óptica bilateral y oftalmoplejía^{1,4,12}.

Conclusiones

- a. El espectro de acción del cloranfenicol es bastante amplio con un porcentaje de sensibilidad muy variada.
- b. Sus indicaciones no sólo se limitan a tifoidea, sino abarca otras patologías como meningitis, neumonías por aspiración entre otras, en especial en pacientes alérgicos a la penicilina.
- c. Su combinación con otros antimicrobianos es muy limitada y específica.
- d. La dosis tanto en niños como en adultos no es sólo calculada por kilo de peso sino también abarca la edad cronológica especialmente en infantes.
- e. Sus reacciones adversas más temidas como la aplasia medular se presenta en 1 de cada 30.000 pacientes y el síndrome del niño gris es en 1 por cada 70.000 pacientes, produciéndose este último al usarse niveles superiores a los del rango terapéutico.

Referencias bibliográficas

1. Arias A. Enfermedades Infecciosas. 5 ed, Mc Graw-Hill Interamericana, México DF-México, 601-605, 2003.
2. Baroni M. Manual de Pediatría Hospitalaria. 15 ed, Mosby, Boston-USA, 510-511, 2003.
3. Córdova D. Toxicología. 4 ed, Manual Moderno, Bogota-Colombia, 301-390-400-799, 2001.
4. Díaz C. Insectología Clínica .5 ed, Manual Moderno, Bogota-Colombia, 701-710, 2004.
5. Duarte P. Medicina Interna. 3 ed, Harcourt/océano, Barcelona-España, 1567-1568, 2003.
6. Ferri F. Consultor Clínico. 1 ed, Haurcort/Océano, Barcelona -España 301-965, 2002.
7. Graef J. Terapéutica Pediátrica. 7 ed, Marban, Madrid-España, 571, 2003.

8. Gomella T. Neonatología. 4 ed, Panamericana, Buenos Aires-Argentina, 605-656-666, 2001.
9. Jawetz E. Microbiología. 16 ed. Manual Moderno, México DF- México, 161-181-182, 2002.
10. Lasso C. Clínica Pediátrica. 1 ed, Mosby, Boston-USA, 853, 2004.
11. Leyton F. Neonatología. 5 ed, Marban, Madrid-España, 701-710, 2004.
12. Litter Compendio de Farmacología. 6 ed, Panamericana, Buenos Aires-Argentina, 741-744, 2001.
13. López C. Exámenes de laboratorio en la Práctica corriente. 1 ed, Manual Moderno, Bogota-Colombia, 204-205, 2004.
14. Mark R. Cuidados Intensivos en Pediatría. 3 ed, Mc Graw-Hill Interamericana, México DF-México, 904-905, 2001.
15. Menegello P. Clínica Pediátrica. 6 ed, Panamericana, Buenos Aires-Argentina, 605-608, 2001.
16. Pablo S. Infectología Clínica. 5 ed, Manual Moderno, Bogota-Colombia, 345-347, 2004.
17. Pérez C. Pediatría Clínica. 4 ed, Panamericana, Buenos Aires-Argentina, 807-809, 2001.
18. Philip L. Secretos de la Cirugía Pediátrica. 1 ed, Mc Graw-Hill Interamericana, México DF-México, 351, 2002.
19. Rodas J. Medicina Interna. 2 ed, Masson, Barcelona-España, 1646, 2001.
20. Rodríguez R. Vademécum Académico de Medicamentos. 4 ed, Mc Graw-Hill Interamericana, México DF-México, 203-204, 2003.
21. Sánchez C. Neumonía en Adultos. 5 ed, Manual Moderno, Bogota-Colombia, 301-305, 2004.
22. Schäffla A. Manual de Medicina Interna. 4 ed, Pev-Iatros, Barcelona-España, 559-567, 2004.
23. Shubhada N. Manual de Terapéutica Médica. 31 Ed, Williams-Wilkins, Buenos Aires-Argentina, 285-296, 2004.
24. Stein J. Medicina Interna. 5 ed, Panamericana, Buenos Aires-Argentina, 294, 2003.
25. Torres S. Medicina Interna. 4 ed, Manual Moderno, Bogota-Colombia, 1358-1359, 2004.
26. Treviño G. Manual de Pediatría. 1 ed, Mc Graw-Hill Interamericana, México DF-México, 401-405, 2003.
27. Uvilla E. Medicina Interna. 4 ed, Marban, Buenos Aires-Argentina, 707-709, 2001.
28. Vaca S. Pediatría Clínica. 5 Ed, Williams-Wilkins, Buenos Aires-Argentina, 1044-1045, 2002.
29. Veliz P. Pediatría Clínica. 1 ed, Mc Graw-Hill Interamericana, México DF – México, 1479, 2004.
30. Zämberch S. Terapéutica Clínica. 1 ed, Pev-Iatros, Barcelona-España, 1528-1530, 2002.

Dr. Luis Oscar Vulgarin Martínez
Teléfono: 593-04-2797240; 099647903
Fecha de presentación: 15 de agosto de 2005
Fecha de publicación: 30 de septiembre de 2006
Traducido por: Dra. Janet J. Moreno E.



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL